LE
NUOVE MEDICAZIONI

LEZIONI DI TERAPIA DETTATE ALL'OSPEDALE COCHIN 1884-1885

LE NUOVE MEDICAZIONI

PER IL PROFESSORE

DUJARDIN-BEAUMETZ

Medico dell'Ospedale Cochin di Parigi
Socio dell'Accademia di Medicina e Componente del Consiglio d'Igiene
e di Sanità della Senna

TRADUZIONE ITALIANA AUTORIZZATA DALL'AUTORE

CON NOTE ED ADDIZIONI

del Dottor **GAETANO TRAVERSA**

Prima edizione sulla seconda edizione francese

Volume unico con figure

NAPOLI
PRESSO NICOLA JOVENE & C.° LIBRAI-EDITORI
Via Roma 394 e Trinità Maggiore, 6, p.° p.°
1886

PREFAZIONE DELL'AUTORE

La pubblicazione di questo volume sembrerà poco giustificata a non pochi lettori; il progresso infatti della terapeutica si avanza oggigiorno con una rapidità tale da divenir oggi vecchio quel che ieri era nuovo. Queste conferenze, dettate all'ospedale Cochin durante l'anno scolastico 1884—1885, potevan presentare qualche importanza nel momento della loro comparsa; io credo che il loro interesse non sia molto diminuito per la loro riunione sotto forma di volume.

Se ho pertanto ceduto al desiderio espresso dalla maggior parte dei miei discepoli autorizzando questa pubblicazione, ciò è avvenuto perchè credo che in queste conferenze si troverà un utile complemento alle mie *Lezioni di Clinica Terapeutica*, e che si potrà anche apprezzare il progresso fatto su questa branca della Medicina dopo la pubblicazione della prima edizione di queste lezioni.

Tali conferenze, dettate giornalmente secondo i bisogni dell'insegnamento, presentano numerose lacune; sicchè non si pensi di trovare su tutte le nuove medicazioni un lavoro completo.

Io tengo a dichiarar ciò ed ardisco pregare i miei lettori, perchè mi concedano la loro benevolenza e soprattutto la loro indulgenza.

Novembre 1885.

Quest'appello alla benevolenza ed all'indulgenza dei miei lettori è stato ascoltato, e la prima edizione di queste conferenze quattro mesi dopo la sua comparsa era esaurita; inol-

tre esse eran state tradotte in inglese, in spagnolo ed in italiano a cura dei dottori Hurd (da Newburyport), Rebolez y Campos (da Madrid), Traversa (da Napoli).

In questa seconda edizione io apporto pochi cambiamenti: pertanto a proposito dei nuovi medicamenti cardiaci ho parlato dell'adonidina e della sparteina ed ho dedicata una intera conferenza allo studio dell'uretano, dell'opeina e dell'ipnone.

Non mi resta adesso che ringraziare il pubblico medico ed esprimergli la mia gratitudine per siffatta testimonianza di stima e di simpatia.

1° Marzo 1886.

Dujardin-Beaumetz

SOMMARIO DELLE LEZIONI

LEZIONI

DI

CLINICA TERAPEUTICA

DETTATE ALL'OSPEDALE DI COCHIN

(1884-1885)

LEZIONE PRIMA

SULLE GRANDI SCOPERTE FATTE NELLA TERAPIA DA CINQUANT'ANNI A QUESTA PARTE

Signori,

Desidero continuare in quest'ospedale l'insegnamento della Terapia, al quale io ho consacrato la mia vita scientifica. Lo incominciai all'ospedale di S. Antonio, e di già questo insegnamento mi ha permesso di pubblicare le mie *Lezioni di Clinica Terapeutica;* adesso voglio portare a compimento, perfezionandola, l'opera intrapresa che persisto a credere utile e feconda di eccellenti risultati.

Per quanto i primordi di tale insegnamento all'ospedale di S. Antonio siano stati penosi e difficili, a causa delle condizioni materiali nelle quali trovavomi situato, per altrettanto adesso il mio compito è reso facile e lusinghiero, atteso la generosità e la liberalità colla quale l'Assistenza pubblica ha posto a mia disposizione tutti gli elementi adatti a questo insegnamento. Quindi rendo pubbliche grazie al direttore generale dell' Assistenza pubblica ed al suo segretario generale, Sig. Brelet, come pure all'architetto di quest'ospedale, Sig. Gallois, per la prontezza e per l' abilità colla quale hanno presieduto alla esecuzione dei diversi lavori, che hanno trasformato questo servizio di baracche in un vero servizio modello.

Imperocchè per un fortunato concorso di circostanze, noi troviamo riuniti in un medesimo locale l'anfiteatro, il laboratorio e gli ammalati, in modo da metterci nelle condizioni di fare procedere di pari passo coll'insegnamento le nostre ricerche sperimentali ed i nostri studi clinici.

In questo insegnamento di Terapia, noi non usciremo dal dominio della pratica, ed è sempre l'applicazione all'individuo ammalato che sentenzierà definitivamente il valore dell' indicazione del medicamento.

Il laboratorio ci servirà quasi esclusivamente a conoscere gli effetti fisiologici e soprattutto i tossici della sostanza sottoposta all'esperienza; io credo poco, in verità, alla Terapia sperimentale. Non potendo creare negli animali la maggior parte delle malattie, che colpiscono il genere umano, egli ci è impossibile studiare sopra di essi l'azione terapeutica delle principali sostanze medicamentose. D'ordinario noi constatiamo sugli animali in esperimento non già l'azione terapeutica, ma bensì gli effetti tossici del medicamento, facendo in tal guisa non Terapia sperimentale, ma bensì Tossicologia sperimentale (*).

(*) Per omaggio alla verità bisogna ricordare un accurato articolo pubblicato dal Prof. Ria nel Giornale « *Gl'Incurabili* » (An. 1°, fasc. 3° 1886) col titolo *La Terapia Clinica Sperimentale.* Tolgo da esso alcuni periodi, che riguardano la precedenza di questi studii fra noi per opera del sudetto Professore. Eccoli:

« È già tempo, che rumino nella mente e coltivo colla parola e « coll'esperimento nella scuola il pensiero di una *Terapia Clinica.*

Siffatto studio comincia, egli scrive, « *l'anno scolastico 1869—70,* « *quand'egli era, nell'Ospedale Clinico Gesummaria,* Medico assistente nel « riparto Prof. Cardarelli . . . .

. . . .

« Ecco la genesi del titolo *Terapia Clinica,* che io, se male non mi « appongo, consegnai sin da quell'anno alla letteratura medica ita- « liana. E se da principio dubitai della sua esattezza, più tardi, quando « lo vidi ripetuto nelle scuole, nei titoli di libri siffatti ed anche in- « segnata siffatta Terapia, allora mi raffermai nel concetto e nel « titolo.

« Il corso degli anni maturava sempre più le mie prime idee, e « nel Luglio 1875 pubblicai, come pruova, la *Terapia Clinica* dei morhi « infettivi, dicendola *Saggio di Terapia speciale fondata sulla Materia* « *Medica e sulla Clinica.* Questa pubblicazione venuta tra mani di Cli- « nici mi fu un altro conforto, perchè da questi ebbi parole ed in- « coraggiamenti lusinghieri. E mi piace oltre i tanti del mio paese, « ricordare il ch.mo prof. Jaccoud, il quale il dì 11 ottobre 1875 « mi scriveva tra l'altro; dopo avergli presentato il mio sopradetto « *Saggio* » J'ai lu dejà une partie de votre interessant ouvrage, et « à mes remerciements je suis hereux de joindre mes felicitations ». Nell'Agosto 1878 si pubblicò in Parigi l'opera di Dujardin-Beaumetz — *Lezioni di Clinica Terapeutica* ecc.

« La conoscenza del fisiologismo dei farmaci è il prodotto di lun- « ghe e pazienti ricerche, le quali pochissime volte possono ripetersi

Con ciò è a dire che bisogna abbandonare simil genere di ricerche? Niente affatto, o signori; esse offrono, al contrario, un reale interesse, poichè ci mostrano l'influenza più o meno

---

« nella scuola, di queste neppure tutte ma alcune vengono fatte. Il « mostrare al pubblico il tetanismo stricnico o la paralisi del curaro « o la catarsi del solfato di magnesia non dà, a mio credere, il di- « ritto di dire, che siasi studiata l'azione fisiologica di questi tre far- « maci. Ciò è la veste di uno ben complesso e nascosto organismo.
Dopo ciò il Ria pone chiara la divisione delle due seguenti discipline, scrivendo: « Anzitutto bisogna dividere questo insegnamento « nella parte che riguarda i farmaci ed in quella che riguarda i mor- « bi. La prima deve occuparsi solamente ed esclusivamente dello stu- « dio naturale e fisiologico dei farmaci, qualunque sia la loro ori- « gine ecc.

« Questo libro o disciplina, dopo studiata la parte naturale (fisica, « chimica o botanica) del rimedio, deve intendere l'animo allo studio « fisiologico di esso con tutti i mezzi possibili, dei quali oggi è ricca « la Tecnica sperimentale, per iscoprirne, più che l'azione nosogra- « fica, la intima. lo voglio qui sapere della digitale, per es., la parte « botanica, il suo chimismo, i suoi effetti sull'animale e possibil- « mente sull'uomo sano e basta; dell'aria, ad es., voglio sapere la « parte fisica e chimica, la sua azione fisiologica se compressa, se ra- « refatta, se poco o molto ossigenata, se mista ad altri gas e basta. « Tutto ciò, s'intende, dev'essere fatto col massimo rigore, col mag- « giore scrupolo di esattezza e colla migliore coscienza scientifica di « verità. Questo studio o insegnamento o libro potrebbe chiamarsi « *Farmacologia fisiologica*, dando alla parola farmaco il significato più « largo ecc.

« Alla *Farmacologia fisiologica* è legata per concetto, ma diversa « per iscopo, la Terapia, la quale deve occuparsi del rimedio nel « morbo ecc.

« Ora due domande necessarie. Dove si studia questa Terapia? Cer- « tamente sull'ammalato, e come la Farmacologia fisiologica si fa « nel Gabinetto tra gli animali, così la Terapia nelle sale spedaliere « tra gl'infermi.

« Come si studia questa Terapia? Io debbo sopra lo infermo di un « dato morbo applicare con ogni precauzione quei rimedii, che mi « sembrano opportuni secondo le nozioni avute dalla Farmacologia « fisiologica e segnare rigorosamente i risultati. Io tengo innanzi il « rimedio, del quale so l'azione, ed il processo morboso, del quale « conosco l'anatomismo. Quindi posso e debbo, tenendo presenti i « due termini relativi, dare il giudizio. Ecco due cose insieme, l'ap- « plicazione del rimedio secondo la indicazione e l'esperimento della « sua riuscita in quel morbo. Lo studio comparato dei casi morbosi « identici curati con quella data medela, fatta da quei tali rimedi, « rappresenta la terapia di quel morbo. La collezione sistematica di

tossica della sostanza, della quale si fa uso; ci guidano sulle dosi da impiegare; infine ci permettono di dare spesse volte una spiegazione fisiologica degli effetti osservati. Così voi vedrete ogni giorno quali grandi vantaggi potrete ricavare da simili ricerche.

Questi lavori di laboratorio ci condurranno anche ai mezzi più propri per isolare i principi attivi delle sostanze medicamentose. Finalmente la mercè loro potremo esaminare attentamente le vie di eliminazione dei medicamenti e completare in siffatta maniera lo studio di quel che si è descritto sotto il nome di *azione farmaco-dinamica* delle sostanze medicamentose.

« questi metodi terapici, il loro insegnamento, sia teoretico, sia pra-
« tico, rappresenta una disciplina peculiare, che si addimanda *Tera-
« pia Clinica*, perchè essa è la sintesi armonica delle nozioni di Far-
« macologia fisiologica con quelle della conoscenza del morbo. Ecco
« la Terapia Clinica, la quale può anche dirsi sperimentale nel senso
« che si sperimenta l'esito affermativo o negativo di quei metodi te-
« rapici, che si mettono in opera. Quindi sino a questo punto e con
« questi intendimenti parmi detto bene Terapia Clinica sperimentale.

« A questo studio siffatto si aggiunge, come io soglio praticare, un
« altro, cioè lo esame, mediante tecnica particolare, degli effetti che
« il farmaco produce sull'infermo, così come si vuole conoscere spe-
« rimentalmente l'azione di un farmaco sull'animale. Come, ad esem-
« pio, vuolsi conoscere l'azione della chinina sugli animali, e perciò
« dopo averla amministrata, si cerca di sapere con istrumenti appo-
« siti l'azione sua sulla temperatura, sul cuore, ecc., così ammini-
« strando la chinina al malarico o ad un cardiopatico si può sapere,
« anche mercè appositi istrumenti, l'azione sua sul malarico o sul
« cuore già infermo.

« Questa è anch'essa Terapia clinica sperimentale nel senso oggi
« attribuito alle discipline sperimentali.

Io, che per parecchi anni ho seguito davvicino un tal metodo di studii col Prof. Ria, non posso non far plauso a cotesto indirizzo dato agli studi terapeutici, da lui che ha saputo con severo studio conciliare bellamente e senza esclusivismo la Terapia colla Clinica, indirizzo che oggi ho anche io abbracciato nell'inizio della mia carriera scientifica. Invero, come ho in altre occasioni scritto, le proprietà fisio-terapeutiche di un farmaco debbono dedursi dalle osservazioni rigorosamente praticate innanzi al letto dell'ammalato. E lo studio sperimentale, fatto nel Gabinetto sugli animali, deve servire come guida per condurci cogli occhi aperti all'applicazione terapica sugl'infermi, affinchè si possa clinicamente affermare, negare o modificare i risultati ottenuti nel Laboratorio. Gli studii completi di Terapia non si fanno tra le mura di questo; ma quivi s'iniziano, nelle sale dell'Ospedale si compiono. *G. Traversa*

Quindi dirò a tutti quelli, che tengono in grande considerazione lo studio della cura degli infermi, a coloro che si occupano di ricerche di fisiologia e terapeutica sperimentale, a coloro che vogliono spigolare nell'immenso dominio della materia medica, a coloro che desiderano aumentare il numero degli agenti terapeutici, dirò: Venite presso di noi, le porte delle nostre sale vi sono spalancate; il laboratorio con tutti i mezzi d'investigazione della scienza moderna è a vostra disposizione; voi troverete in me, nel Dottor Bardet, capo del laboratorio, nei miei assistenti interni Legendre e Sapelier i consigli e gli appoggi che vi sono necessari.

Ma, per fare una buona Terapia, fa d'uopo fare prima una buona Clinica. Il nostro insegnamento perciò non sarà esclusivo, ed alle lezioni di Clinica Terapeutica, che avrò l'onore di farvi, si uniranno le lezioni di Semiologia che i Dottori Sapelier e Legendre vi faranno ogni venerdì, e finalmente le lezioni di fisica e di chimica medica dettate dal Dottor Bardet, capo del mio laboratorio; ed io spero che voi ricaverete tutto il profitto da quest'insegnamento multiplo e complesso.

Scoverte della terapeutica negli ultimi 50 anni.

Io voglio oggi consacrare questa prima conferenza alle grandi scoperte, delle quali da cinquant'anni in qua si è arricchita la Terapeutica.

Le vostre orecchie debbono certamente essere intronate da questa frase volgare: « La medicina non fa alcun progresso, e la cura delle malattie è ancora al punto dove l'ha lasciata il padre della medicina ». Altri, più coscienziosi, vogliono ammettere che talune branche dell' arte del guarire hanno fatto parecchi nuovi acquisti; sicchè la Chirurgia, l'Anatomia patologica trovano favore innanzi ai loro occhi. Riguardo alla Terapia, la è rimasta assolutamente indietro e non ha seguito nella via del progresso le altre branche della medicina, sue sorelle.

Queste affermazioni voi troverete sostenute non solamente dalla gente profana, ma ancora dai medici; ed esse hanno trovato tale credito fra le persone le più autorevoli, che quanto ha relazione colla terapeutica è oggetto d' ingiusto disprezzo, e si è giunto a considerare questa Terapia, la quale dovrebbe essere lo scopo unico e supremo della medicina, come la parte più accessoria e più inutile di tutte le scienze mediche.

L' è contro questo disdegno, anzi, dirò, disprezzo, ch' io voglio oggi insorgere, mostrandovi che la Terapeutica ha progredito; e mi basterà, a tal proposito, riassumervi brevemente i grandi acquisti, ch'essa ha fatto da cinquant'anni, per mo-

strarvi, o signori, che la non tiene nulla da invidiare alle sue rivali.

Alleviare il dolore è un'opera divina, ha detto Ippocrate; voi dunque non vi meraviglierete se la Terapeutica ha fatto i maggiori sforzi allo scopo di combattere i fenomeni dolorosi, sforzi che sono stati coronati da successo, poichè il medico è pervenuto a sopprimere completamente questi sintomi di dolore; io a tale riguardo, debbo parlarvi delle tre grandi scoperte, quali sono l'anestesia, l'applicazione del cloralio e la pratica delle iniezioni sottocutanee.

Anestesia. La prima fra queste scoperte, è l'anestesia; non ne conosco più ammirevole nè più utile; e, per il solo fatto di questa scoperta, la terapia, a mio modo di vedere, ha sorpassato tutte le altre scienze mediche. Che ne sarebbe della chirurgia se l'anestesia non esistesse ancora? Come avrebbero la loro attuazione queste rimarchevoli operazioni sull'addome senza il sonno cloroformico? Figuier pertanto ha avuto ragione di collocare l'anestesia fra le meraviglie della scienza, ed al medesimo grado dell'elettricità, del vapore ecc.

Eterizzazione. È al 1° settembre del 1846 che ebbe luogo a Boston tra il dottor Jakson ed il dentista William Morton la conferenza che doveva decidere della sorte dell'anestesia.

Questi veniva a chiedere a Jakson un mezzo per estrarre senza dolore un dente ad una ammalata pusillanime. Jakson da quattro anni sperimentava l'etere e ne avea osservati gli effetti anestesici; in questo studio aveva tenuto a guida le prime ricerche di Humphry Davy sopra il protossido di azoto. Egli, giudicando favorevole l'occasione, propose a Morton di adoperare sulla sua inferma le inalazioni di etere. Morton ignorava del tutto ciò che fosse l'etere, e Jakson dovette dargli una boccettina di questo liquido.

Morton la sera stessa, rincasato, inalò quest'etere e constatò che, per sette minuti, egli avea perduto completamente la sensibilità della cute. Il domani, senza perdere un istante, tenta una prima esperienza sopra un infermo di cui la scienza ha registrato il nome, il signor Hehen Frast; gli fa respirare dell'etere e, mercè l'anestesia in quel modo ottenuta, gli estirpa un dente senza dolore.

Un mese dopo, il 14 ottobre del 1846, il dottor Varren praticava, all'ospedale di Boston, l'estirpazione d'un voluminoso tumore del collo su di un infermo anestesiato da Morton mediante un apparecchio inalatore costruito dal dottor Guld; l'ammalato non soffrì alcun dolore. L'anestesia chirurgica era

scoperta. Morton però, dimenticando le prime indicazioni fornitegli da Jakson, non lo invitò a questa seduta decisiva.

Due mesi appresso, addì 22 dicembre del 1846, in Francia Jobert de Lamballe faceva la prima applicazione dell'eterizzazione nell'ospedale di S. Luigi.

Cloroformizzazione.

L'anno seguente, e solo dopo qualche mese, nel febbraio del 1847, Sedillot propose sostituire all'etere solforico l'etere cloridrico. Il mese seguente, 8 marzo, Flourens in una comunicazione fatta all'Accademia delle scienze studia comparativamente l'anestesia prodotta coll'etere solforico e quella determinata la mercè dell'etere cloridrico, e propone impiegare una sostanza che Soubeiran aveva scoperta nel 1830 e che si ravvicina per parecchi punti all'etere cloridrico: questa sostanza era il cloroformio. Al mese di novembre dello stesso anno, Simpson da Edimburgo applica gli effetti dell'anestesia per cloroformio all'uomo ed oramai questo corpo tende a sostituirsi all'etere nell'anestesia chirurgica. Mentre da tutte le parti si decantavano i benefici dell'anestesia, colui, che per il primo aveva pensato ad applicare la scoverta di Davy sopra il gas esilarante alla pratica chirurgica, Orazio. Wells, si uccideva; e, per una strana sorte, egli a compiere il suo suicidio, adoperava l'eterizzazione che i suoi avversari trionfanti avevano introdotta nella pratica medica.

In questa scoperta l'empirismo aveva un posto più apparente che reale, ed allorchè si segue passo a passo la concatenazione dei fatti, si vede che per una via affatto diversa la scoverta dell'anestesia ha avuto luogo. Davy, guidato dai suoi lavori sull'azione che le sostanze gassose esercitano sopra l'organismo, impiega dapprincipio il protossido d'azoto. Orazio Wells lo vuole applicare alla chirurgia, ma fallisce nella sua prima esperienza; Jakson pensa allora ai vapori di etere; Morton li applica per ottenere l'anestesia: a Sedillot sorge l'idea di sostituire l'etere cloridrico all'etere solforico, e Flourens propone allora il cloroformio che ha tanta affinità coll'etere cloridrico. In ultimo Simpson stabilisce le basi della cloroformizzazione.

Sicchè, signori, l'è per uno studio comparativo di sostanze appartenenti alla medesima serie chimica che è avvenuta questa grande scoverta. Ma tale studio comparativo non si è fermato soltanto al cloroformio; le diverse sostanze appartenenti ai gruppi degli etili e dei metili furono poscia studiate e si trovò un gran numero di corpi che senza rovesciare assolutamente il cloroformio, il quale sembra ancora il migliore degli

anestesici, non resero servigi meno importanti nell' anestesia chirurgica. Questo medesimo studio comparativo guidò Liebreicht ad introdurre nella terapeutica questo potente ipnotico, vera cloroformizzazione medicinale, qual' è precisamente il cloralio.

Cloralio. Liebreicht, nel 1869, volendo esaminare, siccome egli stesso asserisce, gli effetti di alcune sostanze che vanno dentro l'organismo soggette a decomposizioni, fece uno studio comparativo sull' acido tricloracetico e suoi sali e sul cloralio, e mostrò le proprietà ipnotiche di quest'ultimo corpo che Liebig, molti anni prima, cioè nel 1831, aveva ottenuto, facendo arrivare una corrente di cloro secco sull'alcool assoluto, e che più tardi nel 1834 Dumas studiò di nuovo. Voi conoscete, o signori, gl' immensi vantaggi che noi ricaviamo tutti i giorni dal cloralio che oggidì si consuma a migliaia di chilogrammi.

Paraldeide. L' è intanto lo stesso studio comparativo che ha condotto Cervello a consigliare l'uso della paraldeide, poichè, quando si esamina la formula atomica del cloralio, si vede che lo si può considerare come un' aldeide, l' aldeide triclorata; da ciò l' idea di adoperare la paraldeide che è, in breve, costituita dalla riunione di tre atomi d' aldeide. Uno dei nostri allievi, il dottor Coudray, ha nella sua tesi pubblicato i risultati ch' egli aveva nel nostro riparto osservato coll' uso della paraldeide (1).

Ma la scoperta dell'anestesia chirurgica e l'introduzione del cloralio e dei suoi derivati nella terapeutica medica, non erano ancora sufficienti per calmare tutti i dolori ed in particolar modo i dolori nevralgici. La scoperta di un metodo, che ha posto, per così dire, in rivoluzione la pratica medica rappresentando esso oramai un mezzo positivo e rapido di introduzione e d' assorbimento dei medicamenti, doveva completare queste prime scoperte; alludo alla pratica delle iniezioni ipodermiche.

Iniezioni ipodermiche. Ad un Francese si deve la prima idea od, almeno, il primo tentativo pratico del metodo ipodermico. Il 27 dicembre del 1838, il dottor Lafargue (da Saint-Emilion) presentava all'Accademia di medicina una memoria intitolata: « Sugli effetti terapeutici di alcuni medicamenti introdotti sotto l' epidermide ». Nove anni dopo nel 1847 (2), Lafargue riparla di questo metodo

---

(1) Coudray, De la paraldéhyde (Thèse de Paris, 1784).

(2) Lafargue, Des avantages thérapeutiques de l'inoculation de

e rileva con rincrescimento che la pratica dell'*inoculazione dei medicamenti* (quest'è il nome che egli dà al suo nuovo metodo terapeutico), malgrado i vantaggi che egli ne ricava, è stata accolta con la massima indifferenza, e che nessuno la mette in uso.

Per praticare siffatte inoculazioni medicamentose, Lafargue proponeva il seguente mezzo: « bisognerebbe adoperare, dice egli, un lungo ago nel quale sia scavato da un estremo all'altro un *solco* profondo che si riempirebbe d'idroclorato di morfina ridotto in pasta. Questo ago, così armato, sarebbe diretto, secondo l'arte attraverso i tessuti ». Basta leggere questo passo di Lafargue per vedere quanto poco occorreva per trasformare il metodo dell' inoculazione dei medicamenti in quello delle iniezioni ipodermiche; ed è questo che, or sono trent'anni, ha fatto un medico inglese a nome Wood.

Questi guidato dai lavori di Lafargue, guidato ancora dai tentativi fatti da Fergusson e Pravaz per ottenere la guarigione delle varici colle iniezioni coagulanti, consigliò gli strumenti adoperati a questo uso, per introdurre sotto la pelle le sostanze medicamentose; e nel 1859, il mio rimpianto maestro Béhier faceva conoscere tutti i vantaggi che si potevano trarre dal metodo ipodermico.

Voi sapete al giorno d'oggi quale uso, io dirò anche quale abuso, si fa delle iniezioni ipodermiche e quali vantaggi noi ne ricaviamo; non evvi dolore che con esse non sia calmato, e possiamo affermare che, colla pratica del metodo ipodermico, arrechiamo tutti i giorni sollievo agli ammalati.

Un medico inglese, Rynd, ha disputato a Wood la priorità della scoperta delle iniezioni sottocutanee, ed ha sostenuto che sin dal 1844, cioè circa dieci anni prima di Wood, egli guariva le sciatiche praticando sotto la pelle iniezioni medicamentose. Ma quando si legge attentamente il lavoro di Rynd (1) si resta convinti ch'egli non è l'inventore del metodo ipodermico, dal punto di vista dell'introduzione dei medicamenti calmanti come la morfina, ma bensì quello delle iniezioni ad effetto locale, che il nostro collega il dottor Luton (da Reims) ha praticato per il primo nel 1863 ed alle quali egli nel 1875 ha consacrato

---

la morphine et de celle de quelques autres médicaments énergiques (Bull. de thér., 1847, XXXVII).

(1) Rynd, Dublin Medical Press, 12 mars 1845, et Dublin Quart. Journ. of med. sc., août 1861. — Luton, De la substitution parenchymateuse (Académies des sciences, 28 septembre 1863).

il suo pregevole trattato sulle iniezioni sottocutanee ad effetto locale. Infatti Rynd adoperava per guarire la sciatica una miscela di morfina e di creosoto.

Io non debbo, o signori, qui enumerarvi tutti i vantaggi del metodo ipodermico. Esso, applicato dapprima all'introduzione dei medicamenti calmanti, si è in breve tempo generalizzato, e voi sapete che oggi costituisce il solo mezzo positivo di amministrare le sostanze medicamentose; e, se noi cerchiamo con tanta sollecitudine i principi attivi dei medicamenti, è appunto per mettere in pratica questo modo d' amministrazione.

A tutti questi mezzi nuovi di guarire s'aggiunse la scoperta di una sostanza che, per la sua azione sul bulbo e su l' asse cerebro-spinale, doveva rendere immensi servigi nella cura dei disturbi nervosi e permetterci nella metà dei casi di domare gli attacchi d'epilessia: dessa è il bromuro di potassio.

Medicazione bromurata.

Nel 1826 Balard scopriva il bromo; due anni dopo, nel 1828, un professore aggregato della Facoltà di Montpellier, Pourchet, applicava il bromo o piuttosto la sua combinazione colla potassa, che ei appellava *idrobromuro di potassa*, alla cura della scrofola e del gozzo sostituendo così, per effetto di un ragionamento facile a comprendere, il bromo al jodo, suo congenere, nella primitiva applicazione che Coindet (da Ginevra) parecchi anni prima, cioè nel 1820, aveva fatto del iodo nel trattamento delle malattie, creando in tal modo la medicazione iodurata che attualmente ci rende sì grandi servigi (1).

L' è questa medesima idea che inspirò le esperienze fatte molto tempo dopo (dal 1840 al 1850) da Puche e Ricord all' ospedale del *Mezzogiorno* per sostituire il bromuro al joduro di potassio nella cura delle manifestazioni sifilitiche, esperienze che servirono di base alle tesi di Rames (d' Aurillac) e di Huet (da Montargis), e che furono pubblicate nel 1850.

L'anno seguente nel 1851 Locock, basandosi su di un fatto notato nel 1840 da un medico tedesco di nome Ottone Graff, che insisteva sulle proprietà anafrodisiache del bromuro di potassio, lo adoperò per il primo nel trattamento di talune nevrosi, nelle quali egli credeva che il senso genitale prendesse una parte importante. I risultati meravigliosi, che egli ottenne nell'epilessia e che ben presto furono verificati in Francia, permisero di stabilire la base della medicazione bromurata, la

(1) Coindet, Mémoire sur la découverte d' un nouveau remède contre le goitre (Bibl. univers. de Genève, t. XIX, 1820).

quale occupa sì largo posto nella terapeutica delle malattie nervose, che noi ci domandiamo come potremmo non servirci di questo medicamento.

Così, signori, l'arte di sanare o piuttosto l'arte di sollevare gli ammalati faceva, in un breve spazio di tempo, le seguenti importanti scoperte: nel 1846 scoperta dell' eterizzazione; nel 1847 applicazione del cloroformio alla medicina; nel 1851 applicazione della medicazione bromurata nel trattamento delle nevrosi; nel 1853 introduzione del metodo ipodermico nella terapeutica; nel 1869 scoperta dell' azione ipnotica del cloralio.

Mentre questi progressi si compivano, novelli orizzonti si presentavano alla terapeutica, in seguito alla scoperta di una serie di corpi che l' ingegno dell' uomo ricavava dai residui della fabbricazione del gas della illuminazione. Intendo parlarvi dei fenoli e degli ossifenoli.

Fenoli ed ossifenoli.

Anche su tale argomento non fu un puro empirismo che condusse a queste scoperte; le furono il risultato di due grandi fattori: da una parte le nuove idee che il Pasteur emetteva sulle fermentazioni, dall'altra i progressi incessanti della chimica.

Le nuove idee sulla fermentazione ci mostrano la sua analogia colla putrefazione e principalmente la parte predominante degli organismi in simili fenomeni, infine l' importanza somma delle sostanze antifermentative ed antiputride nello impedire lo sviluppo di questi micro-organismi.

Tutte queste scoperte rischiararono di nuova luce la produzione degli accidenti che complicano le ferite, e si comprende con quale interesse i Chirurgi si lanciarono in questa nuova via, tanto più che la Chimica ha di recente scoperta, in seguito alla distillazione del carbon fossile e dell'analisi del catrame, una novella serie di corpi, alla quale si è dato il nome di *serie aromatica.*

Io ho assistito a questi primi tentativi; e le osservazioni, che tenevo raccolte nel servizio di Velpeau di cui ero in quel tempo — 1859 — l'assistente interno, sopra la polvere di coaltar preconizzata da Demeaux e Cocne, servirono a fare il rapporto che il mio illustre maestro presentava qualche tempo dopo all'Accademia di Medicina. L'azione del coaltar non era dubbia, ma si domandava se questi effetti erano dovuti ad un'altra sostanza diversa dal catrame di carbon fossile che costituisce il coaltar; e questa idea condusse ad impiegare l' acido fenico o carbolico, che Runge aveva ricavato nel 1834 da questo medesimo catrame, ed al quale la sua origine aveva fatto dare il nome di fénol da φαίνο rischiaro.

Lemaire mostrò per il primo nel 1861 le applicazioni utili, che potevansi ricavare dal fénol, ed, a partire da questo momento, si vide la medicina e la chirurgia impiegare tutti i corpi, che derivano da questi fenoli e dalle loro combinazioni; e successivamente vediamo apparire l'acido salicilico, la cairina, la resorcina, ecc. Ma l'applicazione interna di questi fenoli ed ossifenoli ci mostrò, che questi medicamenti antifermentativi godevano tutti di una proprietà molto importante, qual'è quella di abbassare la temperatura, accostando così il processo febbrile ad un processo di fermentazione: si costituì quindi tutto un nuovo gruppo di medicamenti antitermici.

Questa classe di medicamenti antitermici, ai quali, per altro, mi riserbo dedicare una intiera conferenza, ha preso ai nostri giorni una grandissima importanza. Dacchè la termometria è entrata nella clinica, dacchè noi osserviamo sempre il corso ciclico delle malattie coll'applicazione giornaliera del termometro, si è data alla temperatura nelle malattie una importanza considerevole e forse un poco esagerata, e si è studiato a ricondurre tutti i giorni allo stato normale la temperatura esagerata dei febbricitanti. Voi vedrete che noi possiamo conseguire questo scopo coll'uso di medicamenti, la cui scoperta è tutta recente, e che possono abbassare a volontà l'ipertermia febbrile.

Fra questi medicamenti ve ne ha uno, che per la sua azione specifica nel reumatismo, merita di essere menzionato separatamente: esso è l'acido salicilico. Si deve a Stricker nel 1876 la prima applicazione dell'acido salicilico nel reumatismo; l'applicazicne in questo caso fu assolutamente empirica, io ne convengo.

Da tempo immemorabile si adopera l'infuso di salice nella cura del reumatismo; la scoverta della salicina, fatta da Leroux nel 1827, era stata applicata al trattamento delle febbri intermittenti soltanto; ed allorchè Stricker pensò di adoperare l'acido salicilico nella terapia del reumatismo, le furono idee del tutto empiriche, che lo guidarono. D'altronde noi ignoriamo ancora il meccanismo di questa azione, del resto meravigliosa, poichè essa, nell'immensa maggioranza dei casi, fa cessare i dolori intensi provocati dal reumatismo articolare acuto.

Tali sono, o signori, i preziosi acquisti della terapeutica in questi ultimi anni. A coloro dunque, che negheranno i progressi della terapeutica, rispondete, signori, coi fatti che vi ho testè accennati, e metterete bene in luce che, la terapeu-

tica, al pari delle altre branche della medicina, non ha cessato di avanzarsi nella via del progresso.

Pensate intanto che questo non è che il principio; le scoperte del nostro illustre concittadino, cui il mondo scientifico ha recentemente acclamato nelle feste di Edimburgo, non sono che nella loro aurora; e vedendo il rapido corso che spiegano simili ricerche, pensando alle rivoluzioni che va a subire l'arte medica in seguito alla conoscenza di questi *proto-organismi* e di queste inoculazioni con i virus attenuati, io sono pronto ad esclamare a mia volta: « Beati i giovani, essi vedranno belle cose! »

LEZIONE SECONDA

SUI NUOVI RIMEDI CARDIACI

Signori,

Desidero dedicare questa lezione allo studio dei nuovi medicamenti cardiaci; e con questa parola *nuovi*, io intendo quelli che sono stati introdotti nella terapeutica da cinque anni a questa parte.

Tre nuovi medicamenti sono stati applicati alla cura delle malattie di cuore; ed è su di questi specialmente che io voglio richiamare la vostra attenzione; essi sono la *Convallaria majalis*, la caffeina e la trinitrina; le due prime sostanze vengono indicate nei vizi mitralici ed agiscono come tonici del cuore, la terza invece si prescrive con particolarità nelle lesioni dell'orificio aortico e dell'aorta. Questa distinzione di malattie della mitrale e dell'aorta dal punto di vista terapeutico, che io mi sono studiato di stabilire nelle mie lezioni di Clinica Terapeutica, sembra essere oggidì ammessa senza alcuna controversia.

Voi sapete che, riguardo alla cura delle malattie cardiache, io ho sostenuto che bisognava stabilire una differenza spiccata tra le malattie della mitrale e quelle dell'aorta; nelle prime fa d'uopo cercare di aumentare la forza del cuore per metterlo così nelle condizioni di compiere la sua funzione; ed è in siffatto modo che agiscono questo gruppo di medicamenti, ai quali si dà il nome di *tonici del cuore*.

Decorso di un morbo cardiaco.

Per meglio stabilire il momento nel quale debbono amministrarsi i *tonici cardiaci*, si è diviso in parecchi periodi il decorso, che percorre il morbo di cuore, dalla più semplice lesione dell' orificio sino all' asistolia (cachessia), e Fernet ed Huchard li hanno caratterizzati con una denominazione particolare. Nel primo periodo, chiamato da questi autori *eusistolico*, esiste la lesione dell'orificio senza alterazione del muscolo cardiaco; le cure igieniche sono le sole applicabili a tal primo periodo. Nel secondo periodo, che appellano *ipersistoli-*

co, l'ipertrofia cardiaca compensa i disturbi dovuti dalla lesione dell'orificio; anche quivi sono sufficienti taluni consigli igienici. Nel terzo periodo, detto *iposistolico*, l'equilibrio è rotto, il compenso è insufficiente, i tonici del cuore sono necessarii (*). Nel quarto periodo — *asistolico* — il cuore è di già de-

(*) Il Rummo in un articolo pubblicato nella *Riforma medica* (numeri 57 e 58, anno I) ha stabilito un quinto periodo quale anello intermedio tra il periodo ipersistolico e l'iposistolico, ed al quale ha dato il nome di *mesosistolico* o d'imminenza d'iposistolia. Esso trova la conferma di sua esistenza nel decorso medesimo dei vizii organici di cuore; infatti la rottura del compenso, che nello stato d'iposistolia non avviene mai perchè il cuore trova nell'ipertrofia un compenso naturale, sufficiente a superare i disturbi prodotti dalla lesione, nel periodo iposistolico invece si presenta con caratteri clinici determinati, consistenti negli effetti della alterata idraulica circolatoria per la stanchezza del miocardio. Ora nel decorso di un morbo organico di cuore, i fenomeni d'iposistolia non si stabiliscono certamente di botto, ma esiste uno spazio di tempo più o meno breve in cui il compenso di tratto in tratto si rompe, in seguito a cause perturbatrici fisiche o morali, dando luogo ad accessi di cardiopalmo, a lievi crisi asmatiche ed a leggieri fenomeni di stasi nella piccola circolazione, che spariscono, rimossa la causa, e che perciò, a differenza dell'iposistolia, sono transitori.

Sicchè, mentre il periodo d'iposistolia denoterebbe clinicamente la già avvenuta stanchezza del cuore, il mesosistolico all'incontro rappresenterebbe l'inizio dell'esaurimento cardiaco.

Siffatto periodo tiene la sua importanza pratica per quel che riguarda la Terapia, imperocchè, a questo primo avvertimento da parte del cuore, il medico deve riporre tutte le sue cure nel consigliare quei precetti severissimi d'igiene e di alimentazione e quei rimedi, che maggiormente valgono a riordinare e sollevare l'azione cardiaca che comincia ad esaurirsi e ad impedire, per quanto è possibile, che si stabiliscano in modo permanente le stasi del sistema venoso e capillare con tutto quel treno fenomenico, che loro tien dietro. Pertanto nell'imminenza d'iposistolia il metodo curativo deve soprattutto esser fondato su due indicazioni: la prima è di agire sul miocardio eccitando moderatamente il miocardio od il sistema nervoso, che presiede alla funzione del cuore, e desistendo da ulteriore eccitazione tosto che è cessato il momento opportuno; la seconda, ch'è la più importante e che trova una esatta conferma nei risultamenti della clinica, consiste nel diminuire le resistenze circolatorie, affinchè il cuore compia il minor lavoro possibile, in modo da potere da una parte ottenere il minor consumo di forza e la riparazione della stanchezza iniziale, e dall'altra prevenire la stanchezza totale del miocardio e ritardare, per quanto è possibile, le successioni organiche nel cuore.

G. Traversa.

generato in grasso; evvi, come diceva Gubler, cardioplegia, ed i più energici rimedi cardiocinetici, eccettuata forse la caffeina, divengono impotenti a combattere questo stato (1).

Per le malattie dell'orificio aortico, occorre un indirizzo ben diverso al quale deve informarsi la terapeutica; quivi bisogna combattere i due sintomi che risultano dalle lesioni di questi orifici e che sono l'anemia cerebrale e l'irritazione dei plessi nervosi che circondano l'aorta; in tali circostanze troveranno la loro applicazione quei medicamenti che eccitano la circolazione cerebrale e quelli che diminuiscono la sensibilità nervosa.

Si avverte però, che questa distinzione nella cura delle malattie di cuore è applicabile soltanto ad una fase di esse, e che nelle affezioni dell'orificio aortico — l'insufficienza per esempio — arriva un momento nel quale, in seguito alla dilatazione del cuore, si produce una insufficienza della mitrale e si vedono allora comparire tutti i disturbi che caratterizzano quest'ultima malattia; in tale circostanza voi farete eseguire nello stesso tempo le due medicazioni, ma io non insisterò più a lungo su questo punto e vi rimanderò a ciò che ho scritto nelle mie Lezioni di Clinica Terapeutica.

Convallaria.

Fra i tonici del cuore va in prima linea considerata la digitale, poi viene il bromuro di potassio, al quale dobbiamo adesso aggiungere la *Convallaria majalis* e la caffeina. Dello studio di questi due medicamenti voglio ora occuparmi.

Il Mughetto, detto anche il giglio delle vallate, il mughetto dei boschi, il mughetto di maggio, è una pianta con zigoma che cresce in abbondanza nelle nostre selve e che presenta anche in questo momento fiori bianchi ed odorosi. Le prime analisi di questa pianta sono state fatte nel 1858 da Wals, il quale vi ha trovato due glucosidi, la convallamarina e la convallarina, così chiamate dal nome latino del mughetto, *Convallaria majalis*. Nel 1865 Marméet ha studiato l'azione fisiologica di questi glucosidi e, secondo lui, la convallarina sarebbe purgativa e la convallamarina tossica. Nel 1883 Ernesto Hardy e poi M. Tanret hanno, ciascuno dal loro lato, perfezionato il modo di estrazione di queste due sostanze (*).

(*) La *convallarina* ($C^{34}H^{62}O^{11}$) è un glucoside, solubile nell'alcool, quasi insolubile nell'acqua, che viene per mezzo di acqua precipitato

(1) Fernet, De la digitale dans les maladies du cœur (Bull. e Mém. de la Société de thérapeutique, 1882). — Huchard, De la caféine dans les affections du cœur (Bull. de thér., 1882, CIII, p. 145).

In China si adoperano come commestibile i giovani germogli d'una specie di mughetto, il *Polygonatum Japonicum*, e se ne fa il medesimo uso di quello che noi facciamo in Europa d'una pianta appartenente alla famiglia delle asparaginee, cioè dell'asparago.

In Russia si utilizza molto, come diuretico, una varietà di convallaria, la *Convallaria poligonatum*, che si conosce nei nostri boschi sotto il nome di *sigillo di Salomone*; ed è probabile che questa indicazione abbia portato i medici russi a prescrivere per i primi il mughetto nelle malattie cardiache. Io dico i primi, perchè forse i medici russi ignoravano che, verso la metà del XVIII secolo, nel 1745, Cartheuser, il celebre medico dell' Università di Francoforte sull' Oder, nei suoi elementi di materia medica indica, fra le numerose proprietà ch'egli attribuisce al mughetto, quella di calmare le palpitazioni di cuore e di esser utile nelle malattie di quest' organo, e che Ferrein, nel 1870, descriveva anche le proprietà diuretiche del mughetto.

Nogues nel suo recente lavoro sulla convallaria, ha fatto risaltare la priorità che spettava a Cartheuser (1). Ma havvi ancora dippiù; or sono pochi giorni, il Dottor Labbée (2) c'informava che Mattioli, nel 1580, nelle sue annotazioni ai libri di Dioscoride, descrive il mughetto come molto attivo negli ammalati che soffrono palpitazioni di cuore; *esso*, secondo lui, *fortifica il cuore* (*).

---

dalla sua soluzione alcoolica, resta indifferente per l'acido tannico anche in soluzioni acidulate, e con poco acido solforico concentrato ed un poco di acqua dà un coloramento verde-sporco che passa in violetto, reazione simile a quella trovata da Grandeau per la digitalina. La convallamarina ($C^{23}H^{44}O^{12}$) poi è di sapore amaro, solubile nell'acqua, di reazioni chimiche simili a quelle della veratrina.

(*) Devesi al nostro celebre Mattioli, botanico e farmacologo di Siena, il merito di essersi per il primo occupato della convallaria, ed i suoi giudizi sulle virtù terapeutiche di tal medicamento vennero disotterrate dall' oblio, nel quale giacevano, per opera del Prof. Alfonso Corradi, il quale nel 1882 pubblicava sul proposito negli annali universali di medicina e chirurgia, una bellissima nota storico-critica.

(1) Cartheuser, Matières médicales, édition 1745.— Perrein, Matières médicales, 1771.—Nogues, Essai sur le Convallaria maialis (Thèse de Paris, 1883, nº 224).

(2) Ernest Labbée, Du convallaria maialis (Gazette hébdomadaire, 13 juin 1884, p. 394, nº 34).

Comunque sia, tutti questi fatti erano caduti nell'oblio, allorquando apparvero i primi lavori eseguiti sull'inspirazione di Botkin e dei suoi allievi Bogojawlenski e Troitzi.

Bogojawlenski ci ha fatto conoscere, nel 1880 i risul-

Infatti il Mattioli nei famosi discorsi su sei libri di Dioscoride (1548) parla diffusamente della convallaria, avvertendo di averne più volte verificato gli effetti. Riporto le parole stesse del Mattioli, citate dal Corradi. » Usano il lilium convallium i Tedeschi per corroborare il cuore, il cervello e tutti i membri spirituali; e però lo danno al batticuore, ai vertiginosi, al mal caduco et nella « apoplessia. Oltre a ciò a morsi et alle punture dei velenosi ani- « mali, a far presto partorire et alle infiammazioni de gli occhi. Per « le quali infermità costumano di fare con i suoi fiori al tempo della « vindemia il vino, et altri l'infondono in vino vecchio per quaranta « giorni al sole, et poscia lo lambiccano e rilambiccano più volte, « insieme con i fiori di lavanda et di rosmarino, et alcune cose aro- « matiche. Et così se la serbano per questi tali medicamenti, per una « delle più preziose cose che si possa ritrovare: et però la chiamano « acqua aurea et la ripongono in vasi d'oro et d'argento per i sud- « detti mali. In modo che si credono, che dandosi a coloro, che sono « in articolo di morte, possa ella prolungare loro la vita per qual- « che hora di tempo, quantunque il più delle volte s'ingannano, come « ho molte volte veduto. Il che se bene anchora a loro non è oc- « culto, nondimeno tanta é l'autorità di cotale acqua appresso di loro, « che ancora che ella non faccia quelle operazioni, che se n'aspet- « tano, non si sanno astenere altrimenti di non usarla: et molte « volte la danno nelle malattie caldissime a cui del tutto è contra- « ria, senza alcuna ragione ».

Da ciò si deduce, soggiunge il Corradi, che la convallaria era medicamento tutto Tedesco del quale il Mattioli potè aver notizia, essendo medico del principe Ferdinando Arciduca d'Austria. Inoltre diligenti ricerche che ha praticato il Dottor Carlo Fedeli di Pisa coll'aiuto anche del Senatore Michele Amari, ha mostrato che della convallaria non si trova cenno alcuno nè nelle materie mediche arabe nè negli scrittori più autorevoli cinquecentisti e del secolo successivo sino al 1700; ed è solo nel secolo XVIII che la convallaria in Germania formò soggetto di pubblicazioni scientifiche per parte di Doederlin, Schulze e Senkenberg, Witmann, Poichter, Murray, Lemey. Ma per questi autori sparisce in essa il rimedio del batticuore di Mattioli per rimanere un medicamento antispasmodico, antiepilettico, sternutatorio e purgativo. Però come medicamento cardiaco la convallaria era rimasto nella pratica della medicina popolare, la quale empiricamente riconosceva nel rimedio quelle virtù cardiache, che erano state designate dal Mattioli verso la metà del secolo XVI. *G. Traversa*

tati ottenuti coll'uso di questa convallaria; Isajeff, Kalmikof nel 1881; Troitzi nel 1882; Dary nel 1881 ed in ultimo Germain Sée, in una comunicazione fatta nel 1882, è ritornato su queste esperienze, ch' egli ha completato con delle nuove ricerche, e ci ha mostrato i vantaggi che potremmo ricavare dall'uso di questo medicamento (1).

Le ricerche dei medici russi, quelle di Germain Sée e di Bochefontaine ed infine quelle ancora più recenti di Coze e di Simon (da Nancy) hanno dimostrato, che, negli animali, ed in particolar modo in quelli a sangue freddo, le diverse preparazioni del mughetto avevano spiegata un' azione tonica reale sopra il cuore.

I tracciati, che hanno fornito soprattutto questi due ultimi autori, hanno dimostrato che la convallaria non solamente diminuiva il numero delle pulsazioni, ma che ciò produceva aumentando l'ampiezza delle contrazioni. A questo periodo di rallentamento e di aumento di ampiezza delle sistoli ventricolari, questi sperimentatori han dato ben giustamente il nome di *periodo utile* nella terapeutica della convallaria, e quando lo si paragona al periodo utile che produce la digitale ad ugual dose, la convallaria riuscirà superiore a quest'ultima.

Dal punto di vista di quest' azione nell' uomo, il mughetto sarebbe uno dei più potenti diuretici fin'oggi conosciuti, ed il Prof. G. Sée antepone questa pianta alla digitale. Essa pertanto si amministrerebbe principalmente nelle malattie della mitrale accompagnate da idropisie; però egli è utile di fare questa riserva che, quando esiste albuminuria, questa azione diuretica si abbasserebbe considerevolmente.

La convallaria calmerebbe anche le palpitazioni ed i disturbi di cuore che non dipendono da una lesione degli orifici, e, se aggiungo che le preparazioni del mughetto non dan luogo a fenomeni tossici nell' uomo, avrò posto in evidenza i principali vantaggi di queste preparazioni.

Dopo i lavori dei medici russi e soprattutto dopo la comunicazione del Prof. G. Sée, gli esperimenti con la convallaria si sono moltiplicati e noi oggi, la mercè di questa sperimentazione, ne conosciamo il vero valore.

---

(1) Bogojawlenski, Ueber der pharmaklagesehen und kleinischen Einfluss der Blüthen des Mensblumchen auf das Herz (Saint-Pétersbourg, 1880, en russe). — Troitzi, Wratch, n° 15, 1881; n° 18, 40, 41, 1882. — Isajeff, Wratch. Wedom, n° 456, 1881. — Kalmykoff, Bull. de la Société médicale de Charkow, n° 1, 1881.

In Allemagna il mughetto ha avuto poco successo, specialmente se si vuole giudicare dal lavoro pubblicato da Stiller, il quale in 21 casi di affezioni di cuore, nei quali è stata impiegata la convallaria, non ha avuto risultati positivi che in due casi soltanto (1).

In America la convallaria sembrerebbe avere conseguiti successi migliori, e noi vediamo il nostro ottimo amico il Dottor Hurd (da Newbury-post) Taylor, Pok, Smith etc., comunicarci interessanti osservazioni, nelle quali il mughetto ha dato eccellenti risultati.

In Francia, se si giudica dai lavori pubblicati dopo la comunicazione del Prof. G. Sée, e dalle discussioni tenute alla Società di Terapeutica, si rileva che, se si è d'accordo nell'ammettere l'azione diuretica del mughetto, la si considera come molto incerta.

Questa è l'opinione formulata molto nettamente dal Professor Peter nelle sue lezioni di Clinica sulle malattie di cuore; questa è quella di Costantino Paul, ed è anche la mia conclusione. Invero io, nelle numerose applicazioni della convallaria che ho fatto, ho qualche volta ottenuto dei successi, in piccolo numero, ed è vero; ma più sovente ho ricavato insuccessi: malgrado quest' azione incerta, io credo però che noi dobbiamo tenere in considerazione questo tonico del cuore, perchè non presenta alcuno inconveniente e può essere utilizzato nei periodi, nei quali noi sospendiamo l'amministrazione della digitale (*).

(*) In Italia uno dei primi a studiare clinicamente l'azione fisiologica ed il valore terapico della convallaria è stato senza dubbio il Maragliano, il quale in siffatte esperienze si è servito dell'estratto acquoso ed alcoolico e dei glucosidi provenienti dall' officina di Merck. Le conclusioni, cui è pervenuto l'illustre clinico di Genova, sono le seguenti: 1° La pressione arteriosa, misurata collo sfigmomanometro del Basch non si abbassa mai, qualunque sia il preparato di convallaria adoperato; quando varia, è sempre nel senso dell'aumento che qualche volta è notevole (25 a 30 millimetri). 2° La curva sfigmica non subisce mai alcuna depressione nelle sue linee ascendenti: talvolta non presenta variazioni, altre volte invece offre un aumento manifesto. 3° Il polso e la respirazione, se restano influenzati, è nel senso della diminuzione della loro frequenza. 4° La secrezione dell'urina od aumenta o resta inalterata. 5° Nessuno inconveniente nè al-

(1) Stiller, Versuche ûber Convallaria maialis bei Herzkrankheiten (Wien. Med. Woch., n° 44, 1882).

Voi sapete infatti, che tutti son oggi d'accordo, e questo soprattutto dopo la pubblicazione delle mie Lezioni di Terapeutica, di non amministrare in modo continuo le preparazioni di

---

cun fenomeno notevole d'intolleranza si nota durante la cura fatta con i preparati di convallaria; l'unico inconveniente, che si ebbe a notare, fu la diarrea, ma anche questa si mostrò molto raramente. 6° Finalmente dei preparati adoperati, il più attivo si mostrò la Convallamarina, meno la Convallarina, l'estratto acquoso ed alcoolico. I risultati perciò ottenuti dal Maragliano, sono ben lungi dall'essere costanti; i preparati convallarici, infatti, in qualche caso si mostrarono veramente efficaci, in altri invece non corrisposero affatto.

Il Dottor C. Fedeli all'incontro in un contributo accuratamente fatto sull'azione della convallaria confrontata a quella della digitale è venuto a queste conclusioni: la convallaria cioè, amministrata alla dose di 1 grammo per giorno in infermi affetti da lesioni organiche di cuore con degenerazione del miocardio, riuscì a rendere regolare la contrazione cardiaca e quindi il polso, a ritardare le pulsazioni e perciò ad accrescere il volume dell'onda che nel tempuscolo sistolico scorre nell'arteria, ad aumentare notevolmente la diuresi, a fare riassorbire gli edemi ed a vincere i disturbi dispnoici senza che il suo uso avesse prodotto disturbi digestivi ed effetti cumulativi. Laddove la digitale, esperimentata nelle identiche circostanze di vizi organici con degenerazione del cuore, apportò una maggiore irregolarità dei polsi, nessun aumento della diuresi, non diminuzione dei disordini dispnoici, ed infine si ebbero tutti quei sintomi che determinano la controindicazione vera e propria all'uso della digitale. —La convallaria poi, amministrata nei vizi valvolari con ipertrofia di cuore senza degenerazione, non giovò che momentaneamente e, proseguendone l'uso, si ebbe un peggioramento nel senso che essa dopo 3 o 4 giorni aumentò l'intensità del palpito e rese il polso forte, teso e più frequente: la digitale invece in queste condizioni apportò subito una diminuzione del palpito e la calma.

Dall'analisi di questi risultati clinici comparativi, il Fedeli ha dedotto delle conclusioni circa al meccanismo di azione della convallaria, sul quale, al pari dei rimedi cardiaci in generale, regna tanta incertezza da non essersi ancora detta l'ultima parola. Secondo questo Professore la convallaria e la digitale eserciterebbero un'azione complessa e di grado differente sulla fibra muscolare e sui varii sistemi nervosi del cuore, nel senso che la convallaria eserciterebbe un'azione potente ed elettiva sul miocardio in modo da renderne validissime le contrazioni anche quand'esso fosse in gran parte degenerato, mentre la digitale parteciperebbe, è vero, della medesima azione sulla fibra cardiaca, ma non riescirebbe ad aumentare la forza contrattile del miocardio degenerato, nel quale caso anzi peggiorerebbe le condizioni del cuore. La convallaria inoltre influenzerebbe il sistema ac-

digitale e di interrompere per un certo tempo questa medicazione onde riprenderla di nuovo; l'è in questo periodo di riposo, che voi potrete utilizzare la convallaria avendo cura, bene inteso, di non attribuire tutti gli effetti diuretici in tal guisa ottenuti a questa pianta, perchè, come voi sapete, l'azione della digitale sopra il rene si prolunga lungo tempo dopo la sospensione dell'uso di essa.

Modo d'adoperare la convallaria.

In qual modo ed a quale dose impiegherete voi la convallaria? Ne sono stati adoperati i fiori, le foglie ed i rizomi. Le parti più attive sarebbero i fiori, poi le foglie; può adoperarsi la pianta sia allo stato fresco e sotto forma di alcoolatura, sia allo stato secco e sotto forma di tintura e di estratto.

Io non parlo dell'infusione, tutti essendo di accordo nel considerare questa preparazione come la più infedele. Più sovente si serve dell'estratto, e dovete prescrivere quello delle foglie e dei fiori come il più attivo. Sottopongo alla vostra osservazione i diversi estratti di fiori e di foglie che mi sono stati forniti da M. Adrian, e potete rilevare ch'essi sono d'un nero brillante, d'un sapore amaro tutto speciale e solubili in tutte le proporzioni nell'acqua e nell'alcool. Voi potrete, per esempio, adoperare la seguente formola:

Estratto di fiori e di foglie di convallaria	gmi.	7
Sciroppo di scorze d'arancio	»	120
Sciroppo di cinque radici	»	120

---

celeratore, in minor modo i vaghi ed il sistema moderatore; laddove inversamente succederebbe per la digitale. Il Fedeli pertanto conclude col collocare la convallaria tra i cardiocinetici più energici e col darle una indicazione diversa della digitale, dedotta dalle differenze che questi due rimedi presenterebbero nel grado d'azione.

Io nei miei studi sull'Adonis vernalis mi sono anche occupato dell'azione della convallaria paragonata cogli effetti ottenuti mediante quella; ed oltre di avere dimostrato la costante superiorità dell'Adonis sull'estratto di convallaria, mi sono convinto che questa è ben lungi dall'essere il *grande rimedio cardiaco* annunziatoci dal Sée; ed i risultati avuti sono stati press' a poco identici a quelli del Maragliano per quel che riguarda il suo valore terapeutico nei morbi di cuore. In quanto all'azione diuretica ho voluto sperimentarla in infermi affetti da cirrosi del fegato con enorme idropeascite; ebbene, mentre in alcuni casi ho rilevato una diuresi abbondante sino ad aversi la secrezione di tre litri e mezzo di urina nelle ventiquattr' ore, in altri casi poi l'effetto diuretico si è invano atteso. Per tali ragioni stimo la convallaria un rimedio di azione incostante ed inferiore ad altri medicamenti cardiocinetici che oggi possiede la Terapia.

G. Traversa

Potete anche adoperare lo sciroppo preparato da Langlebert (1), il quale ha studiato con specialità le preparazioni di convallaria; questo sciroppo contiene 50 centigrammi di estratto per ogni cucchiaiata da tavola. Voi darete da 1,50 a 2 grammi di estratto al giorno, cioè a dire da tre a quattro cucchiaiate dell'una o dell'altra di queste preparazioni. Potrete anche servirvi della tintura dei fiori di mughetto alla dose di 2 a 4 grammi per giorno; ma che voi adopereriate l'estratto o la tintura, non fate assegnamento, ve lo ripeto, sugli effetti costanti ed attendetevi tutti i giorni di avere numerosi insuccessi.

Caffeina.

Ben differente è la preparazione, della quale io debbo adesso intrattenervi; la caffeina, infatti, è uno dei migliori tonici del cuore, e nei casi estremi delle malattie cardiache essa è chiamata a rendervi servigi maggiori che la digitale. Estratta dal caffè per la prima volta nel 1820 da Runge, ricavata sotto il nome di *theina* dal thé nel 1827, ottenuta nel 1840 da Martin sotto il nome di *guaranina* dalla *guarana paullinia*, isolata dal mate del Paraguay sotto il nome di *mateina* da Stenhouse nel 1840, la caffeina, la quale ha per formola atomica $C^8H^{10}Az^4O^2$, può essere anche ricavata da una sostanza che noi teniamo attualmente in esperimento nella nostra clinica, la kola.

Ka kola, *stereulia kola*, di cui i negri dell'Africa centrale fanno sì grande consumo, contiene, siccome han mostrato le belle ricerche di Heckel e di Schlagdenhaufen, la caffeina e la teobromina (2) e conterrebbe inoltre di caffeina una quantità maggiore che il caffè; quest' ultimo infatti contiene da 70 centigrammi a gmi. 1,50 per 100 di caffeina, mentre che la kola ne contiene gmi. 2,34 per 100.

La caffeina si presenta sotto l'aspetto di un sale bianco cristallizzato e solubile in 90 parti di acqua. Come ha bene dimostrato Tanret, le sue proprietà alcalinoidiche sono eccessivamente deboli; non esiste, rigorosamente parlando, nè acetato, nè valerianato, nè lattato, nè citrato di caffeina. Il bromoidrato e l' idroclorato si presentano sotto l'apparenza di bei cristalli, ma questi sono instabili. Così Tanret ha proposto non questi ultimi sali, ma una combinazione stabile di caffeina col

---

(1) Adolphe Langlebert, Note sur le convallaria maialis (Bull. de thér., 1882, t. CIII, p. 74).

(2) Heckel et Schlagdenhaufen, Des kolas africaines aux points de vue botanique, chimique et pharmaceutique (Journ. de pharm. et de chim., juillet 1883, VIII, p. 81).

salicilitato e col benzoato di soda; la prima contiene 45,8 per 100 di caffeina, la seconda 61 per 100. Queste combinazioni, essendo perfettamente solubili e non avendo alcuna azione irritante locale, si possono somministrare col metodo ipodermico; ed eccovi le formole che Tanret ha consigliato:

Benzoato di soda.. . .	gmi.	2,95
Caffeina	»	2,50
Acqua distillata . . .	»	6,00 o Q. S. per 10 cent. cub.

Ciascuno centimetro cubo di questa soluzione contiene 25 centigrammi di caffeina.

La seconda formola è la seguente:

Salicilato di soda. . .	gmi.	3,10
Caffeina	»	4,00
Acqua distillata . . .	»	6,00 o Q. S. per 10 cent. cub.

Fare la soluzione a caldo. Ciascuno centimetro cubo contiene 40 centigrammi di caffeina.

Soluzione di caffeina.

Voi non ricorrerete alla via ipodermica che nei casi eccezionali, allorchè l'ammalato è preso da vomito ovvero quando i dolori gastrici, provocati dalla caffeina, sono troppo vivi. Più ordinariamente l'amministrerete sotto forma di pillole, di granuli, di cartule medicamentose o di pozioni.

La forma pillolare non è punto da preferirsi, poichè le pillole possono attraversare, senza essere assorbite, il tubo digestivo, ovvero l' assorbimento, se pur avviene, è soventi volte incompleto; il che è spesso un inconveniente per una sostanza d'un prezzo così elevato qual'è appunto la caffeina.

I granuli sono preparazioni buone per gli alcaloidi; ma nel nostro caso sono poco applicabili, a causa della dose considerevole che bisogna dare, fino a 2 grammi per giorno.

Riguardo alle cartelle medicamentose, l'è un eccellente modo d'amministrare la caffeina, e potete formulare delle cartelline di 25 o 50 centigrammi. Esse hanno un inconveniente e si è quello di esagerare i dolori gastrici che il rimedio determina; quindi io preferisco loro le pozioni.

Voi potrete, per esempio, prescrivere una pozione di caffeina nel modo seguente:

Caffeina	gmi.	0,75 a 1,00
Benzoato di soda	»	1
Acqua di tiglio.	»	30
Acqua di lattuga	»	60
Sciroppo di cinque radici	»	30

E, se non volete ricorrere ad una pozione ciascun giorno, potrete impiegare allora la soluzione seguente:

Caffeina	gmi.	7
Benzoato di soda	»	7
Acqua	»	250

Ciascuna cucchiaiata da tavola del miscuglio, conterrà press'a poco 50 centigrammi di caffeina.

Lasciando da parte tutto questo che è estraneo all'influenza della caffeina sulla circolazione, io non mi occuperò quivi, dal punto di vista degli effetti fisiologici, che di questa azione solamente.

Azione fisiologica della caffeina.

Allorquando si vuole comprendere in un quadro generale tutto ciò che è stato detto sugli effetti della caffeina e del caffè sopra il cuore, si vede che si possono ordinare le opinioni in tre gruppi distinti: alcuni, fra cui Gentilhomme (da Reims), hanno sostenuto che la caffeina non aveva alcuna azione sul cuore; altri, fra cui Trousseau, Rognetta, Penilleau e Dettel, Sabarthez etc. ammettono ch'essa accelera i battiti del cuore; tal'altri credono invece, a giudicare dalle esperienze di Caron, di Meplain, di Fonssagrives, che la caffeina determina un rallentamento delle sistoli ventricolari.

Donde provviene cotanta divergenza? essa risulta, o Signori, da questo fatto che noi osserviamo così spesso nella classe dei tonici del cuore, ed è che gli effetti tossici sono assolutamente opposti agli effetti terapeutici; e, mentre che la caffeina, come han posto in evidenza i lavori di Giraud e le belle ricerche di Leblond (1), diminuisce le pulsazioni aumentando la tensione vascolare cioè a dire agendo come tonico del cuore, a dosi più elevate essa produce al contrario effetti tossici, i battiti del cuore si accelerano, divengono irregolari; la caffeina agisce allora come un veleno del cuore. Comprendete quindi facilmente che, secondo gli animali in esperimento e secondo le dosi impiegate, si sono ottenuti risultati assolutamente opposti.

Applicazioni terapeutiche della caffeina.

Egli è nel 1839 che un incognito, M. S.... indicò per la prima volta nel *Bulletin de Thérapeutique* l'azione diuretica del caffè e la sua applicazione nella cura nei versamenti sierosi; però un

---

(1) Leblond, Ètude physiologique et thérapeutique de la caféine (Thèse de Paris, 1883). — Giraud, Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de la caféine (Thèse de Lyon. 1883).

medico olandese, Zwinger, aveva nel 1725 parlato dell'uso di questo rimedio nell'idropisia. Nel 1846 Honoré, medico dell'Hôtel-Dieu, riprendendo le esperienze di M. S.... descrive gli eccellenti effetti da lui ottenuti con l'infusione di caffè in tre casi di albuminuria accompagnata da idropisia.

Ma è nel 1863 che apparve il primo lavoro sulla caffeina; esso è dovuto ad un assistente di Botkin da S. Pietroburgo, Kœschlakoff, il quale mostra, in due osservazioni di due infermi affetti da nefrite parenchimatosa con ipertrofia di cuore, l'azione benefica della caffeina e comunica che, sotto l'influenza di questo medicamento, i battiti del cuore si rallentano e la quantità dell'urina aumenta in seguito all'aumento della pressione arteriosa.

Nel 1866 il Prof. Jaccoud la introdusse, uno dei primi in Francia, nel trattamento delle malattie di cuore; e, nelle sue Lezioni di Clinica dettate all' ospedale della Carità, troviamo questo medicamento adoperato non solamente nella cura dei morbi di cuore, ma ancora in quella dell'albuminuria. Nel 1877 Gubler, che considerava la caffeina come un diuretico ipotetico, ritorna, a proposito d'una discussione sollevata nella Società di Terapeutica, sugli effetti notevoli che dessa dà nelle malattie cardiache. Infine Brakerwidge, il quale è uno degli autori che ha maggiormente sperimentato il citrato di caffeina, ritorna sul grande valore di questa come diuretico. Ma fin allora non si eran amministrate che dosi piccole di quest'alcaloide e, secondo la pratica di Gubler, non si oltrepassava la dose di 50 centigrammi per giorno. I lavori simultaneamente eseguiti a Lione dal Prof. Lepine ed a Parigi dal Dottor Huchard, provarono che queste dosi erano insufficienti e che non bisognava esitare a darne fino a 2 grammi per ottenerne tutti gli effetti utili, e voi troverete nella tesi di Giraud, fatta sotto la direzione di Lepine, ed in quella di Leblond, eseguita sotto i consigli di Huchard, i risultati ottenuti colle dosi considerevoli.

Il grande vantaggio della caffeina si è che la parrebbe godere degli effetti diuretici anche quando il rene è alterato; ed è per questo, ch'essa anche nei periodi ultimi delle malattie di cuore, prescritta a dose elevata, vi darà i suoi benefici effetti. Voi potrete nel nostro servizio vedere vere resurrezioni operate da questo agente terapeutico anche negli infermi di età inoltrata; dovrete però tenere sempre presenti simili fatti, e ricordarvi che nel periodo asistolico o cardioplegico, come diceva Gubler, allorchè le sistoli del cuore avranno esaurito

i loro effetti utili, potrete con la caffeina ottenere rapidi miglioramenti (*).

(*) Il Prof. Dujardin-Beaumetz ha di recente pubblicato nel *Bulletin génér. de Therap.* (30 Marzo 1886) un lavoro sulle proprietà fisiologiche e terapeutiche dei derivati della caffeina ed in particolar modo dell'etoxicaffeina. Mediante sostituzioni con radicali estranei nella formola della caffeina, vale a dire sostituendo all atomo d'idrogeno combinato al carbonio l'*idroxile* radicale monoatomico dell'acqua alla quale si è tolto un atomo d'idrogeno, ovvero *l'etoxile*, che non è altro se non l'etile ossidato o l'oxictile, si ottengono l'idroxicaffeina e l'etoxicaffeina, la quale avrebbe la formola: $C^{10}H^{14}Az^{4}O^{3}$.

Filehne, che si è prima del Dujardin occupato delle proprietà fisiologiche e terapeutiche di questi derivati, ha nello studio di essi stabilito che la caffeina ha un'azione speciale sui muscoli in ispecie della *rana temporaria* irrigidendoli, il quale effetto si fa sentire anche iniettandone sotto la cute non più di 7 millgmi. Sperimentando con l'idroxicaffeina bisogna per ottenere la rigidità muscolare adoperare dosi maggiori (12 centigmi.). Per spiegare questa differenza, Filehne ammette che la introduzione del gruppo atomico dell'idroxile nella formola della caffeina rende questa più decomponibile; sicchè essa, introdotta nell'organismo, si ossida e si distrugge rapidamente. L'etoxicaffeina poi, secondo il Filehne, alla dose di 15 a 30 milligmi. nella rana produce dopo dieci a trenta minuti una specie di stupore con diminuzione dei riflessi, ed, aumentando la dose, l'azione stupefaciente cresce e si può arrivare sino a produrre un tetano riflesso meno accentuato che con una eguale dose di caffeina. Sicchè l'introduzione dell'etoxile nella formola della caffeina modifica talmente l'azione di questa sul sistema nervoso da trasformarla in un farmaco narcotico; ed in seguito il Filehne si assicurava della proprietà narcotica con esperienze sui conigli e sull'uomo e raccomandava l'etoxicaffeina nella cura dell'emicrania.

Questa sostanza si presenta in cristalli bianchi aghiformi, fusibili a 140°, è insolubile nell'acqua, poco solubile nell'alcool e nell'etere; è fortemente basica e forma dei sali precipitabili per mezzo degli alcalini. Fischer la ha ottenuta trasformando la caffeina in bromocaffeina e poi trattando questa con la potassa alcoolica, ed eliminando infine il bromuro di potassio che con essa si forma.

Dujardin-Beaumetz colle iniezioni sottocutanee di 1 a 8 centigmi. di etoxicaffeina nei porcellini d'India ha osservato due ordini di sintomi, quelli cioè appartenenti all'azione del farmaco sul cuore e sul respiro (acceleramento dei battiti, diuresi ecc), e quelli poi che rappresentano gli effetti del narcotismo: il farmaco non sembra avere azione cumulativa e si elimina rapidamente per le urine.

Lo stesso Autore ha sperimentato inoltre l'etoxicaffeina in infermi tormentati da dolori di testa e da nevralgia facciale, adoperando al-

Kola. I frutti della kola, che voi mi vedete sperimentare in clinica, e ciò grazie alla cortesia del mio amico il Dottor Guillet, il quale me ne ha fatto spedire da Dakar una certa quantità allo stato fresco, potrebbero essere utilizzati anche in questi casi, tanto più ch' essi contengono non solamente la caffeina in maggiore quantità che il caffè, ma ancora la teobromina ed una sostanza grassa, in modo da costituire così un alimento ed un tonico del cuore. Uno dei miei allievi, Dottor Monnet, oggi capo di clinica alla facoltà di medicina di Lille, il quale ha dedicato ad uno studio speciale sulla kola la sua tesi inaugurale, ha messo molto in rilievo le proprietà toniche di essa e gli effetti eccellenti che se ne può ricavare nella cura delle malattie di cuore (1).

In qual modo adopererete voi la kola? Le tre preparazioni maggiormente impiegate sono; l'alcoolatura, il vino e l'elixir; Nalton, farmacista, ha dato le differenti formule farmaceu-

---

l' uopo la seguente formola, allo scopo di evitare i disturbi gastrici, che il rimedio talvolta produce, al pari della caffeina.

Pr.	Etoxicaffeina	centigmi.	25
	Salicilato di soda.	»	25
	Cloridrato di cocaina	»	10
	Acqua di tiglio	gmi.	60
	Sciroppo di capelvenere . . .	»	20

Da prendersi in una sola volta.

Nella nevralgia facciale gli effetti sono stati buoni, ma inferiori a quelli ottenuti coll'aconitina; nell'emicrania invece i risultati, come il Filehne aveva preveduto, sono stati splendidi. L'etoxicaffeina si deve dare al principio dell'accesso e non si deve oltrepassare la dose di 25 centigmi., giacchè alla dose di 50 centigmi. produce vertigini, lipotimie, crampi di stomaco e nausea.

Laonde dagli studi del Filehne e del Dujardin si può conchiudere:

1.° Che l'introduzione dell' etoxile nella caffeina modifica le proprietà fisiologiche e terapeutiche di questo alcaloide, dandogli un'azione notevole sul sistema cerebro-spinale e proprietà narcotiche.

2.° Che alla dose di 25 centigrammi gli effetti terapeutici dell' etoxicaffeina sono degni di attenzione, principalmente nella cura dell'emicrania, in cui con vantaggio essa può sostituirsi all' uso della caffeina. *G. Traversa*

(1) Monnet, De la Kola (Sterculia acuminata). Ètude physiologique et thérapeutique. (Thèse de Paris, 1884.)

tiche nelle quali si può fare entrare la kola. Ordinerete da 4 a 10 grammi di tintura e da 8 a 20 grammi d'alcoolatura. Riguardo all'elixir, che ha la formula seguente:

Alcoolatura di kola	gmi	500
Sciroppo di zucchero	»	500

potrete amministrarne quattro cucchiarini da caffè al giorno.

Finalmente noi abbiamo invece adoperato l'infusione di kola torrefatta, la quale tiene una grande analogia con l'infusione di caffè, se si eccettui però l'aroma che è molto meno gradito.

I tracciati grafici, ottenuti cogli animali da Monnet, dimostrano che la kola è un potente tonico del cuore. Egli la considera anche quale valoroso diuretico. Io, pur riconoscendone l'azione tonica, non ho ottenuto, almeno nel mio servizio, effetti diuretici d'importanza; ma questo risulta, io credo, dal perchè non ho impiegato dosi così elevate quanto quelle amministrate dal mio allievo il Dottor Monnet.

Eritrofleina.

Tratterò anche quivi l'eritrofleina, che Gallois e Hardy hanno ricavato da un *veleno* di *pruova* (Erythrophleum guinense), e che è stato studiato fisiologicamente dal Prof. Germain Sée e dal Dottor Bochefontaine nel 1880. Secondo questi sperimentatori, l'eritrofleina agirebbe come tonico del cuore; il principio tossico sarebbe presso a poco simile alla digitalina amorfa (*). Io ho amministrato nel mio servizio ad alcuni in-

(*) L'Eritrofleina è il principio attivo delle scorze dell' *Erythrophleum guineuse*, pianta esotica, appartenente alla famiglia delle leguminose, che vegeta nella costa africana e specialmente presso Rio-Nunnez; la corteccia prende il nome di *saysy* o *tali*, in Francia è nota col nome di *écore de mancône des Portuguais*, ed in Inghilterra con quello di *Casca bark*. I negri se ne servono per avvelenare la loro frecce, per la concia o la conservazione di pelli rare e di valore, ma principalmente come veleno di prova giudiziaria. Sul proposito mi piace raccontare la strana consuetudine che esiste presso quei popoli barbari: due individui, p. es., hanno una contestazione grave e sono nell'impossibilità di produrre testimoni per giudicare della quistione; ebbene debbono in presenza del re bere il *mancone*, ed, affinchè gli astanti siano convinti della gravità della prova, una porzione viene dapprima data ad un cane, e, quando l'animale è morto, si divide il resto tra i contendenti; chi sopravvive, è dichiarato innocente, però d'ordinario soccombono entrambi.

Dalla corteccia dell'Erythrophleum Gallois ed Hardy nel 1876 isolarono, per la prima volta, un alcaloide, la cui azione si avvicinava molto a quella della digitalina: lo ricavarono dall'estratto al-

fermi di lesione della mitrale la tintura di mancone alla dose di 40 goccie e con risultati variabili: alcune volte ho ottenuto un effetto diuretico potente, altre fiate invece non ho osservato

---

coolico della scorza, mercè l'etere, nel quale esso era facilmente solubile.

Reaumur, Hanrach e Zabrocki hanno di recente eseguito nuove ricerche sullo stesso argomento nel laboratorio di Farmacologia dell'Università di Halle. L'eritrofleina pare che si trovi bell'e formata nella corteccia e che non risulti dalla decomposizione d'un glucoside: essa, secondo Gallois e Hardy, ha la proprietà di elevare la tensione arteriosa, di diminuire la frequenza dei battiti del cuore e d' indurre nei mammiferi convulsioni, dispnea e paralisi di certi muscoli. Dello stesso parere sono il Brunton ed il Pye, i quali, sperimentando coll' estratto acquoso della corteccia, hanno riconosciuto in questa principii la cui azione è simile alla digitale.

Hanrach e Zabrocki hanno poi ricavato una polvere giallastra o glucoside, polvere non azotata ed in parte solubile nell'acqua, cnmpletamente solubile nei liquidi alcalini, da cui la precipitano solo gli acidi: facendola bollire con un acido diluito, si ottiene un prodotto, che gode di un rilevante potere riduttore. Secondo questi sperimentatori, questa sostanza, da loro ricavata, tiene un'azione debolissima che non ha nulla di comune con quella della digitalina, e fa d'uopo impiegarne dosi elevate per avere nella rana fenomeni di paralisi diretta o riflessa.

Finalmente un terzo preparato presenta molto maggiore interesse. È uno sciroppo giallo-rossastro, d' un odore peculiare, simile al decotto di tabacco e di reazione chiaramente alcalina. È formato di due sostanze: una base, più abbondante, ed un suo prodotto di decomposizione, che, dal punto di vista farmacologico, non ha alcuna importanza. La base, *eritrofleina,* non si è potuto ottenere allo stato cristallino: essa ha un'azione che somiglia a quella della digitalina, ma inoltre produce fenomeni che si avvicinano a quelli determinati dalla picrotossina, forse, siccome Schmiedeberg e Perrier pensano per la digitale, perchè i principi costituenti dell' Erythrophleum forniscono prodotti di decomposizione, ai quali conviene attribuire l' azione della picrotossina.

L' eritrofleina libera si ottiene sotto forma di denso sciroppo giallo-scuro, di reazione alcalina: la base è appena solubile nell' acqua, ma si scioglie facilmente nell'etere, nell'alcool etilico od amilico, nel petrolio, nella benzina ecc; è una base di facile decomposizione, ed all'uopo basta l'evaporazione di soluzioni che non siano perfettamente neutre. Tra i prodotti di decomposizione si è ricavato un acido ed una sostanza detta *mancaina,* la cui azione, pochissimo studiata, par che si avvicini a quella della nicotina.

Pertanto nel fisiologismo dell'eritrofleina bisogna distinguere le mo-

verun risultato. Laonde bisogna che questi esperimenti si continuino e si prolunghino, affinchè si sappia, se dobbiamo d' ora innanzi annoverare la tintura di mancone nel gruppo dei veri tonici del cuore. Passo subito alla storia della trinitrina.

Affezioni aortiche.

Quivi l' applicazione è tutta differente, la trinitrina non si adopera che nelle malattie dell'aorta; voi sapete la distinzione molto netta che si stabilisce tra le malattie della mitrale e quelle dell' aorta, dal punto di vista della terapia. Nelle affezioni aortiche quello che da noi occorre combattere, sono i fenomeni d' anemia cerebrale che risultano dal disturbo avvenuto nella circolazione arteriosa, e che clinicamente si annunziano al medico col pallore della faccia, colle vertigini, colle lipotimie e financo colle sincopi; dobbiamo inoltre alleviare i fenomeni dolorosi che accompagnano questo genere di malattie, e che si producono o per la nevrite sintomatica del plesso cardiaco-pulmonare, originata dalla propagazione dell' infiammazione periaortica ai numerosi plessi che la circondano e di là ai nervi periferici, ovvero per una vera angina di petto, della quale Huchard ci ha fatto conoscere il meccanismo in un suo recente lavoro, dimostrandoci come questi accessi orribilmente dolorosi dell' angina di petto erano sostenuti da una ischemia del muscolo cardiaco.

Voi sapete, dal lato fisiologico come da quello patologico, tutte le sofferenze estremamente dolorose che accompagnano l' ar-

---

dificazioni della funzione cardica e circolatoria da una parte, ed i fenomeni che ricordano l'azione della picrotossina dall' altra. Il primo ordine di sintomi è quasi analogo in tutti gli animali alle proprietà fisiologiche della digitalina; infatti basta iniettare un milligrammo di sostanza in un coniglio, per osservare il rallentamento dei battiti cardiaci, il rinforzo delle sistoli ventricolari e l' aumento della pressione arteriosa; a grandi dosi poi, se l'animale è curarizzato, si ha la frequenza del polso, l' abbassamento della pressione arteriosa ed infine la paralisi cardiaca; se l' animale non è curarizzato, si avverano siffatti fenomeni, ma la morte si determina più presto per le convulsioni.

Riguardo al secondo ordine di sintomi, bastano due milligrammi nei conigli per aversi l'effetto mortale con spasmi, contrazioni cloniche, scuotimenti riflessi ed in ultimo opistotono: però gli spasmi dell' eritrofleina differiscono da quelli della picrotossina in ciò, che divengono regolarmente clonici, poi mutano carattere rapidamente e si fanno tonici. La rimozione del cervello e dei lobi ottici non li modifica, ma la sezione del bulbo li fa scomparire. *G. Traversa*

resto repentino della circolazione arteriosa in una sezione dell'organismo fornita di nervi sensitivi, e ricorderete a questo riguardo le sofferenze degli ammalati, affetti da cancrena senile. Allorquando le arterie coronarie vengono ad essere obliterate, i medesimi fenomeni si producono e si propagano a tutto il plesso cardiaco-pulmonare; le esperienze di Huchard, quella del Professor Potain e quelle più recenti del mio collega Herard, presentate all'accademia di Medicina, illuminano molto il meccanismo dell'angina di petto.

Ogni medicamento dunque, che varrà ad attivare da una parte la circolazione cerebrale e quella del muscolo cardiaco e che calmerà dall'altra i fenomeni dolorosi, troverà la sua applicazione nella cura delle lesioni aortiche.

Nitrito d'amile.

L'oppio, e soprattutto la morfina, danno eccellenti risultati nelle malattie di simil natura; dappoichè quest' alcaloide, in virtù delle sue proprietà fisiologiche, agisce in tali circostanze come tonico del cuore e come calmante. Io avevo consigliato in questi casi anche il nitrito d'amile; quest'etere amile-nitroso studiato in questi ultimi tempi, per la parte fisiologica da Guthrie nel 1859, da Beniamino Richardson nel 1863 e del quale troverete la storia, sotto il rapporto dell'azione fisiologica e terapeutica nella tesi di Marsat (1875) e di Veyrières, presenta la importante proprietà di essere un veleno vaso-dilatatore, soprattutto per il sistema capillare dell'encefalo. Basta respirare, come voi avete visto, alcune goccie di questo medicamento per ottenere una congestione molto viva della faccia, congestione che si distende fino alle parti profonde, siccome si può compruovare coll'esame diretto del cervello negli animali o con l'esame oftalmoscopico.

Io ho utilizzato queste proprietà congestive nella cura delle malattie dell'aorta, e nella prima edizione delle mie Lezioni di Clinica Terapeutica, son già trascorsi sette anni, ho riportato i buoni risultati che potei ottenere col nitrito d'amile. Solamente questa medicazione non si è generalizzata principalmente per due ragioni; prima a causa degli effetti fugaci del medicamento, dipoi a causa della tolleranza dell'organismo il quale, abituandosi a questi effetti di dilatazione vascolare, ne neutralizza l'azione terapeutica (*).

(*) Il nitrito d'amile, preparato da Balard pel primo nel 1844 facendo arrivare sull' alcool amilico riscaldato acido nitroso, è un liquido chiaro, gialliccio, molto volatile, di odore che ricorda le pere che hanno oltrepassato il periodo della maturità, di sapore caustico

Così ho sostituito poscia al nitrito d'amile la trinitrina, possedendo questa tutti i vantaggi di quello senza averne gli inconvenienti.

---

ed aromatico, appena solubile nell'acqua, mescolabile in ogni proporzione collo spirito di vino e l'etere; bolle tra 97° e 99°; riscaldato, brucia con fiamma gialla, luminosa e fuliginosa.

Mentre al chimico Guthrie si deve il merito di avere per il primo segnalata la proprietà, che il nitrito d'amile tiene, di arrossare, inalato, il viso, di rendere sensibile il polso delle carotidi e di accelerare i battiti cardiaci; mentre Richardson e Gamgee hanno per i primi dimostrato che esso negli animali dilata i capillari e deprime la tensione arteriosa, a Brunton si deve la prima applicazione di questo medicamento, nel 1867, alla cura dell'angina di petto, ed esito felice ebbe tale tentativo, poichè in un col rossore della faccia per la dilatazione paralitica de'vasi, si dileguò l'accesso anginoso ed il dolore, che sì orribilmente suole opprimere gl'infermi sofferenti di stenocardia. In seguito le esperienze si sono moltiplicate, in modo che oggi son bene conosciute le proprietà fisio-terapeutiche di questo rimedio che merita di esser raccomandato nella pratica, se non altro, per la sua pronta azione; e lo stesso Johnson, che nel 1877 negò la teoria del Brunton sulla stenocardia ed il modo di intendere l'azione del nitrito d'amile, non potè non riconoscere i grandi effetti di questo farmaco nell'*angina pectoris* non solo, ma in tutte le nevralgie in generale e riguardò il rimedio come anodino.

Se ad un individuo si fanno inalare 4—5 goccie di nitrito d'amile, si osserva l'arrossimento del viso, che tosto si estende per tutto il collo: sul petto si manifestano numerose macchie rosse di figura irregolare che gradatamente si estendono a destra fino al bordo costale ed a sinistra fin nella regione dello stomaco; di qui spesso l'iniezione vasale discende ai due lati dell'addome, rimanendo intatta la periferia dell'ombelico. Le escursioni respiratorie divengono più frequenti e profonde, ed anche si compiono più liberamente. E se nello stesso tempo si applicano lo sfigmomanometro del Basch, per misurare la pressione sanguigna e lo sfigmografo del Marey per lo studio del polso, si rileva da un lato una diminuzione della pressione, qualche volta molto notevole, tanto da arrivare alla metà del normale, dovuta regolarmente alla dilatazione vasale per effetto della paralisi vasomotoria, e dall'altro lato un aumento della frequenza del polso, conseguito al rapido abbassamento della pressione sanguigna.

I medesimi risultamenti si ottengono somministrando il rimedio negli infermi di stenocardia, sia che si tratti di stenocardia essenziale o di angina sintomatica, sostenuta da una lesione organica di cuore.

In tale circostanza, oltre il miglioramento subbiettivamente provato dall'ammalato, quel che risalta vieppiù all'esame obbiettivo, si è il rapido mutamento che presenta allo sperimentatore lo sfigmogramma

Trinitrina.

La trinitrina è stata scoverta, nel 1847, da Sobrero, ed applicata all'industria da un ingegnere svedese, Nobel, nel 1864 sotto il nome di *dinamite*, e voi conoscete l'importanza che

---

del polso e la notevole differenza che passa tra quello preso durante l' ansia respiratoria del povero anginoso, e quello ricavato dopo l'inalazione del nitrito d'amile ; il primo è piccolo stante la costrizione spasmodica delle arterie, il secondo è ampio per effetto dell'avvenuta dilatazione vascolare. Io ho potuto benissimo constatare questo fenomeno in un infermo della 7.ª Sala Uomini, (Riparto Prof. Biondi) all'Ospedale degl' Incurabili, affetto da accessi stenocardici per insufficienza aortica con ateromasia ; i tracciati grafici, che conservo, sono la più chiara dimostrazione di questo fatto. In questo medesimo caso clinico potei convincermi dell'azione, per quanto pronta, altrettanto passeggiera del rimedio ; dopo due minuti e 35 secondi si ebbe il massimo di abbassamento della pressione, che quindi incominciò a risalire gradatamente mantenendosi sempre al di sotto del normale per 6 minuti e mezzo ; dopo 7 minuti lo sfigmomanometro segnò il grado normale di pressione.

Questo rimedio riesce anche utile nell' emicrania e nell' asma spastica ; nell' emicrania i Professori Cardarelli e Cantani han visto qualche buono effetto.

In Italia le inalazioni di nitrito d'amile hanno avuto un'altra applicazione pratica importante. Il dott. N. D'Ancora, distinto medico primario nell' Ospedale di Padova, primo pensò di usarle, onde vincere l'alto grado di dispnea e di paresi cardiaca nel decorso delle malattie acute degli organi respiratori : e ne ebbe insperati successi. Il Prof. Silvestrini di Parma nello stesso anno le adoperò ed ebbe a lodarsene. Anco il Maragliano nel 1885 le usò in tre peumonici, nei quali la dispnea era altissima, il polso frequente ed esisteva la minaccia di mortale collasso ; le ripetute inalazioni di nitrito d'amile eliminarono la dispnea e gli altri sintomi minacciosi, sicchè, conclude il Maragliano, è *un compenso che con coscienza raccomandiamo alla pratica.*

Nell' uso del nitrito d'amile bisogna esser assai cauto, poichè colle dosi eccessive o non adatte alla tolleranza dell' infermo, può aversi ebbrezza, vertigine, rilasciamento generale dei muscoli ed anche perdita di coscienza.

In quanto al modo d' impiegarlo contro gli accessi di *angina pectoris*, mentre il dott. Huchard consiglia ai malati di portarne sempre addosso una certa quantità in una boccetta di vetro chiusa colla fiamma, il Vigier invece più cautamente consiglia di far cadere alcune goccie di nitrito d' amile in un tubo omeopatico contenente un poco di ovatta, da prepararsi volta per volta, e che vien chiuso abbastanza dal turacciolo di sughero, di cui va provvisto. L' infermo in circostanza aspira a questo modo soltanto la dose prescritta e l'aspira

hanno preso queste applicazioni industriali. Le si dà anche il nome di *nitro-glicerina* perchè, infatti, la trinitrina può essere considerata come una glicerina, nella quale 3 atomi d'idrogeno sono rimpiazzati da 3 atomi d'acido ipoazotico. Infine gli omiopatici hanno utilizzato la medesima sostanza sotto il nome di glonoina o glonoïn (*).

Dal punto di vista farmaceutico, voi vi dovete servire della soluzione alcoolica al centesimo di trinitrina nella proporzione di 10 goccie di questa soluzione in 100 grammi d'acqua, e ne

Preparazioni della trinitrina.

---

tutta; mentre nella maniera indicata da Huchard l'aspirazione essendo facoltativa, può riuscire molto pericolosa. La quantità da aspirare ogni volta varia da 3 a 10 goccie, secondo la tolleranza; però s'incomincerà sempre colle inalazioni di 3—5 goccie. *G. Traversa*

(*) La nitroglicerina si presenta sotto forma di un liquido oleoso, scolorato oppure di colore giallo-pallido, con nessuno odore; ha reazione neutra, sapore dolcigno aromatico, leggermente bruciante, densità di 1,60° a 15°. È volatile (Merich e Nystroem) e si volatilizza senza decomporsi, non contiene acido nitrico. È solubile nella proporzione di 1,5 nell'alcool assoluto, 1, 2 negli alcool amilico e metilico, ma è insolubile nell'acqua e nella benzina; nel cloroformio rimane in sospensione; nell'etere si scioglie a parti eguali; nella glicerina pura rimane in sospensione e lentamente si depone al fondo della provetta ed esiste una linea netta di distacco tra i due liquidi. La soluzione alcoolica è invece perfettamente solubile nella glicerina.

Dopo la sua scoperta nel 1847, dopo i primi lavori di Field (di Brighton) nel 1858, la nitroglicerina è stata oggetto di numerosi lavori da parte di Thorogwood, Jameson, Lavrence, Baher, Edwards, Brady i quali ne vantavano gli effetti nella cura delle nevralgie, e da parte di Murrel, Mayo-Robson, Craig, Tarquhar, Stills, M'Call Anderson, Geen i quali ne consigliavano l'uso nel trattamento dell'angina di petto.

Oltre il Dujardin-Beaumetz, Vulpian, Huchard, Schneider, Bruel, il Dott. Cagnoli di recente (settembre 1885) ha pubblicato negli *Annali di Chimica medico-farmaceutica e di farmacologia* un lavoro critico-sperimentale sull'azione fisiologica della trinitrina e triacetina, eseguito nel Laboratorio dell'Illustre Prof. Albertoni a Bologna. Il Cagnoli, per avere un preparato di trinitrina pura, ne ha fatto apposita preparazione, servendosi del seguente metodo: in un bicchiere, circondato da una miscela frigorifera di neve e sale, si versano 100 gmi. di un miscuglio di 1100 p. di acido solforico concentrato (66° B.) e di 550 p. di acido azotico fumante (48 B.). Lasciata raffreddare per qualche tempo la miscela degli acidi, vi si versano rapidamente 16,50 gmi. di glicerina disidratata (30°—31° B.), agitando continuamente con una bacchetta di vetro. La reazione succede dopo pochi secondi ed allora, sempre agitando, si versa la miscela in una

farete prendere un cucchiaio da pranzo la mattina, al mezzodì ed alla sera: potete dunque prescrivere a questo modo la vostra soluzione:

Soluzione alcoolica di trinitrina al centesimo	gocce	30
Acqua	gmi.	300

Un cucchiaio da pasto il mattino, il mezzogiorno e la sera.

Potrete servirvi ancora della via ipodermica; prescrivete allora questa soluzione:

Soluzione alcoolica di trinitrina al centesimo	gocce	30
Acqua distillata di lauro ceraso	gmi.	10

La siringa contiene 3 goccie di soluzione di trinitrina.

---

quantità di acqua almeno sei volte maggiore. Questa s'intorbida, prende colore biancastro e poco dopo la nitroglicerina si raccoglie nel fondo del vaso sotto forma di un liquido oleoso bianco-latteo. — Ottenuta in questo modo la nitroglicerina, si lava ripetutamente con acqua di soda e, raccolta su di un filtro, si asciuga sull'acido solforico. Nella preparazione della nitroglicerina è prudenza operare su piccole quantità per evitare inconvenienti. — Oltre di avere sperimentato sugli animali, il Cagnoli ha fatto anche due esperimenti sull'uomo alla dose di 10—20 centigrammi, sciolti nell'alcool ed allungati con la glicerina e quindi amministrati per la via della bocca: si è avuto senso di bruciore, stringimento alla gola, aumento del polso, calore alla testa, arrossimento della cute. Poi cefalea, sudore freddo, diminuzione del polso, pallore della cute, prostrazione. Dopo tre quarti d'ora polso quasi quanto era nel normale, leggiera salivazione, tenesmo rettale, emissione di notevole quantità di urina limpida: tutti questi fenomeni sono scomparsi durante la notte.

Secondo le esperienze del Cagnoli fatte nell'uomo e negli animali sul sistema circolatorio, la nitroglicerina agisce aumentando la frequenza del polso a dosi anche moderate, ma non ha azione paralizzante sull' apparecchio d' arresto intracardiaco. La pressione sanguigna a dosi medicinali è poco modificata ed essa diminuisce solo col crescere della dose. Importante è l' azione sul sangue: nei cani per l' iniezione di nitroglicerina si forma metaemoglobulina, e, secondo l' Autore, quest'alterazione del sangue è la causa della morte per dosi elevate di sostanza, ma non spiega l' azione del rimedio a dosi medicinali, attesa la poca quantità di metaemoglobulina che in tal caso si forma. Su i reni non si può dire in che modo agisca e produca l'aumento della diuresi, notata da molti, tanto da consigliarsi nelle malattie renali. Forse, dice il Cagnoli, si può trattare di una dilata-

Allorquando si studia l'azione fisiologica di questo corpo, si vede che gli esperimentatori hanno emesso, intorno ai suoi effetti tossici, opinioni le più discrepanti; e, mentre Bruel ne fa un veleno dei più energici, noi vediamo, al contrario, Vulpian sostenere che la sua azione è quasi nulla negli animali. Nelle esperienze, che ho ripreso di nuovo col Dottor Marieux (1), il quale ha fatto su questo soggetto un pregevole lavoro, abbiamo saputo il perchè di questa differenza; ed infatti, mentre che la trinitrina sembra avere un'azione molto energica nell'uomo, i suoi effetti fisiologici sono appena apprezzabili negli animali (cani e conigli); sicchè, mentre 10 goccie di soluzione alcoolica al centesimo determinano nell'uomo fenomeni tossici, si può introdurre nel cane 12 grammi di questa soluzione e nel coniglio grammi 2,50 senza produrre fenomeni apprezzabili. Questo vi mostra una delle difficoltà della terapeutica sperimentale e quanta prudenza occorre per dedurre dalle esperienze sugli animali i medesimi effetti nell'uomo.

Azione fisiologica della trinitrina.

Allorquando, dunque, s'iniettano sotto la cute dell'uomo tre a quattro goccie di trinitrina, si constata dopo qualche istante una congestione alla faccia, la pelle diviene più calda e si copre di sudore, gli occhi s'iniettano; l'individuo è preso da cefalalgia e da ronzio alle orecchia; gli sembra, siccome lo stesso infermo dice, che il cranio si dilati e sia vicino a scoppiare, i battiti del cuore divengono più attivi. Questi effetti non sono localizzati semplicemente alla periferia, si può rilevare coll'esame oftalmoscopico ch'essi si producono anche nelle parti profonde della circolazione encefalica. Questi sono, voi lo vedete, i medesimi fenomeni che determina il nitrito d'amile, colla

---

zione dei vasi dei reni o di una irritazione dell'apparecchio nervoso che governa la secrezione renale. Riguardo al meccanismo di azione, il Cagnoli crede che probabilmente la nitroglicerina, come il nitrito di sodio, passata nel torrente circolatorio e trovandosi a contatto con la quantità di acido carbonico, che esiste nei tessuti e nei liquidi dell' organismo, venga decomposta, e l' acido nitroso allo stato nascente volgentesi, reagisca sull' emoglobina, trasformandola in metaemoglobina, e che dall'acido nitroso allo stato nascente e non semplicemente dalla metaemoglobulina, che si forma, sarebbero da ripetersi gli effetti di questa sostanza, la quale dovrebbe ascriversi al gruppo del nitrito d' amile, a cui più degli altri nitriti si avvicina per l' analogia di azione. *G. Traversa*

(1) Louis Marieux, Recherches sur la trinitrine (Thèse de Paris, 1883).

differenza che gli effetti sono molto più prolungati colla nitroglicerina.

Applicazioni terapiche.

Noi dobbiamo agli omiopatici la prima applicazione della trinitrina, e nel 1848, appena essa venne scoperta, Hering (di Filadelfia) la consiglia in soluzione omiopatica contro talune affezioni cerebrali, e, fedele ai suoi principii, la prescrive principalmente nei casi di congestione e di apoplessia cerebrale; Dudgeon nel 1853 segue il medesimo indirizzo; nel 1858 Tield propone la trinitrina contro talune nevrosi, come sarebbe l'epilessia; Murrey nel 1879 fa la prima applicazione di questo medicamento nell'angina pectoris; ed infine Mayo Robson nel 1880 la consiglia contro l'albuminuria. In Francia, è dopo il lavoro di Huchard, nel 1880, che ci siamo definitivamente fissati sulle applicazioni terapeutiche della trinitrina, ed egli ci mostra che il maximum dell' azione terapeutica di essa era nella sua applicazione nella cura dell'angina (*).

(*) La nitroglicerina si è molto raccomandata specialmente nella cura dell' angina di petto, al pari del nitrito di amile, colla differenza che la sua azione si manifesterebbe più lentamente, ma durerebbe per più lungo tempo.

Però, il nitrito di amile sarebbe meglio indicato per vincere il parossismo in atto, la nitroglicerina per curare la malattia definitivamente.

Veramente io credo, come giustamente fa osservare il Prof. Cardarelli, che per gli accessi non deve il clinico imporsi un metodo uniforme di cura; esso deve studiare la forma del parossismo, considerare i fenomeni speciali che costituiscono la principale sofferenza dell' ammalato, ed il pericolo dell' attacco stenocardico.

Se predomina la forma dolorifica, si ricorrerà alle iniezioni di morfina, al cloralio per uso interno o per clisteri, o ad altri calmanti; ma la morfina per via ipodermica è in tale circostanza il rimedio sintomatico sovrano. Qualora si tratti d'infermi, in cui si noti uno spasmo periferico riflesso, sarà il caso di ricorrere al nitrito d' amile e alla nitroglicerina.

Nella forma asmatica, gioveranno pure le iniezioni di morfina, come nella forma dolorifica. Se nell' accesso l' azione cardiaca è grandemente depressa, si daranno gli eccitanti, quali il vino, l' etere, la caffeina ecc.

Infine se nel parossismo stenocardico, specialmente quando è alquanto protratto, si nota un' angoscia estrema di respiro, con replezione dei vasi del collo ecc., si ricorrerà alla sottrazione sanguigna prontamente fatta con salasso generale; spesso l'infermo si vede tornato a vita, nè debbonsi temere, quando si ha la vera indicazione, gli effetti depressivi sul cuore: da tal pratica hanno ottenuti utili risultamenti il Cardarelli ed il Peter. *G. Traversa*

La trinitrina non è solamente applicabile al trattamento dell'angina di petto, ma anche a tutte le affezioni dell'aorta, siano esse stenosi od insufficienze, nelle quali noi osserviamo l'anemia cerebrale; e negli individui affetti da simili malattie di cuore, nei quali osserverete vertigini, lipotimie e sincopi o tutti gli altri disturbi dipendenti dall'anemia del cervello, voi potrete ancora servirvi con successo di questo medicamento. Oltre le malattie di cuore, si può ancora adoperare nella clorosi molto intensa, nelle nevralgie causate da anemia, ed in taluni ipocondriaci, nei quali i disturbi vasomotori intestinali, per la loro esagerazione, producono una reale anemia cerebrale.

Due nuovi medicamenti son venuti in quest' ultimo tempo ad aumentare il gruppo dei rimedii cardiaci; essi sono l'adonidina e la sparteina.

Adonidina.

L'adonidina è stata ricavata da Vincenzo Cervello nel 1882 dall'*Adonis vernalis*, pianta appartenente alla famiglia delle ranunculacee. L'*Adonis* era stata sin dal 1879 applicata da Bubnow, assistente del professor Botkin a Pietroburgo, alla cura delle malattie di cuore, e le sue esperienze erano state riprodotte in Francia da Lesage e Mordagne, da Huchard ed Eloy, e quest'anno (1884) avete potuto vedere i risultati che noi abbiamo ottenuto con questo medicamento donatoci dal nostro amico e collega dottor Huchard. Inoltre il dottor Desplats ed il dottor Durand, suo allievo, hanno dedicato allo studio di questo glucoside un importante lavoro: adesso dopo tutti questi lavori posso riassumervi la storia di siffatto tonico del cuore (1) (*).

(*) G. Traversa, Studio sperimentale e clinico sull'azione fisiologica e terapeutica dell'Adonis vernalis, (Giorn. Intern. delle *Scienze Mediche*, Agosto 1885).

Io mi sono largamente occupato dell'Adonis dal punto di vista clinico; il rimedio apporta notevoli modificazioni sull'attività del cuo-

(1) Si riscontri: A. Durand, Etude sur l'action comparée des médicaments cardiaques (digitale, caféine, convallaria, adonidine). Thèse de Paris, 1885, et Bull. de thérap., t. CX, 30 janvier 1886, p. 65. — Espina, Riv. de med. y cir. pract., Madrid, 1884. — Bubnow, St-Petersburger Medic. Woch., 1879, 1880 et 1882. — Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung der Adonis vernalis (Deuts. Arch. f. Klin. Med., Band XXXIII, Heft, p. 262, 1883). — Vincenzo Cervello, Arch. italiennes de biologie, 1882. — Jehan Mordagne, Etude sur l'Adonis vernalis (botanique, chimie, physiologie, pharmacologie). Paris, 1885. — Huchard, De l'Adonis vernalis (Bull. de la Soc. de thérap., 8 décembre 1885).

Oggi devesi adoperare soltanto l'adonidina, la quale racchiude tutte le proprietà dell'*Adonis;* voi non dovrete oltrepassare mai la dose di 20 milligrammi, perchè allora questo medicamento

---

re, sulla pressione intra-arteriosa, e sulla secrezione ed escrezione dell'urina; in vero questa triade *sintomatica* dell' azione del farmaco rappresenta le tre manifestazioni solenni, che unite all' effetto idragogo ed all'aumento della secrezione salivare, ne costituiscono il *fisiologismo apparente.*

In quanto all' influsso, che codesto rimedio esercita sul muscolo cardiaco, si debbono considerare i mutamenti, ch'esso è capace di determinare nell' *energia*, nel *ritmo* e nella *frequenza* delle sistoli ventricolari.

1° Coll' amministrazione delle dosi medicamentose (2—4 grammi), si ha costantemente un aumento della forza sistolica del cuore, in modo che s'ingrandisce l'effetto delle contrazioni cardiache, si accresce la tensione delle arterie, si aumenta la grandezza e la forza della corrente sanguigna, avendosi in ultimo, quale conseguenza, il *rialzo* del polso, il quale gradatamente si rende più forte, sensibilmente celere ed anche più pieno.

2° L' uso del rimedio, anche prolungato per lungo tempo, non altera il ritmo cardiaco, se questo è regolare; invece lo regolarizza tutte le volte, che il cuore si trova in uno stato di aritmia, non di *natura nervosa*, ma sostenuta da debolezza del miocardio.

3° Contrariamente a quanto è stato osservato da Bubnoff, la frequenza dei battiti cardiaci e quindi del polso d'ordinario non subisce veruna modificazione. Su 47 esperimenti soltanto due volte ho osservato il rallentamento del polso; in tutti gli altri casi la frequenza o è rimasta invariabile od ha mostrato in modo transitorio una lieve tendenza all'aumento.

Però nelle osservazioni cliniche, protratte per 40—60 giorni, d' infermi sofferenti di morbo di cuore accompagnato da edemi diffusi, da abbondante idrope-ascite, ecc. ho notato una riduzione numerica delle sistoli ventricolari e, di conseguenza, un rallentamento del polso. Però siffatta riduzione delle pulsazioni è incominciata ad osservarsi, dopo che l'infermo avea di già preso il rimedio quotidianamente per lo spazio di 14—20 giorni, ed allorquando, per la diuresi notevolmente aumentata, erano del tutto o quasi scomparsi gli edemi agli arti inferiori e sensibilmente diminuita la quantità del liquido transudato nella cavità peritoneale: in prosieguo la frequenza del polso è andata gradatamente diminuendo, man mano che diminuiva l'idrope-ascite, l'idrotorace, il catarro bronchiale, l'idrorrea pulmonare, ecc.

Or, tenendo rigorosamente conto di queste circostanze, si è nel diritto di fare rientrare la diminuzione di frequenza delle pulsazioni nel fisiologismo dell'Adonis vernalis?

Certamente no, secondo il mio modo di vedere. Imperocchè, se la

produce vomiti e disturbi gastrici molto intensi. Prescriverete dunque una o due pillole di un centigrammo ed otterrete così, massime prolungandone l'amministrazione, un reale effetto tonico sul cuore, cioè la tensione arteriale aumenta, i battiti

---

riduzione numerica delle sistoli cardiache stesse in diretto rapporto coll'azione fisiologica del rimedio, la si avrebbe dovuto ottenere negli esperimenti praticati, e se non in tutti, almeno in una porzione di essi: invece nelle mie osservazioni la diminuzione della frequenza è stata verificata due volte, come un' eccezione. Del resto è facile il pensare, come, ristabilitosi alquanto l' equilibrio della circolazione e resasi più facile, col graduale riassorbimento del liquido ascitico, la circolazione epatica precedentemente inceppata per il rigurgito della vena cava ascendente, deve diminuire la resistenza circolatoria; quindi è naturale, che il cuore, trovandosi un pochino alleggerito di lavoro, compie un numero di contrazioni minore, che andrà sempre decrescendo collo scomparire delle stasi e dei disturbi circolatori in generale.

In fine le osservazioni sperimentali, praticate collo sfigmomanometro del Basch ha rilevato aumento della pressione arteriosa.

L' aumento della diuresi non sta in rapporto con un' azione diuretica che *specificamente* l' Adonis esercita sul rene, siccome ho potuto convincermi sperimentalmente coll'esame necroscopico dei reni, estratti da cani antecedentemente assoggettati all'uso del farmaco, ed anche clinicamente sugli ammalati di nefrite, nei quali la quantità dell' albumina o è diminuita od è rimasta inalterata: la diuresi invece è *l'effetto* di un fatto meccanico, dipendente dall' influenza del rimedio sulla circolazione.

Riguardo alle indicazioni terapeutiche, nei periodi, nei quali esiste il compenso, l'Adonis vernalis non trova indicazione, al pari di tutti i rimedi *cardiocinetici.*

Non ne è giustificato l' uso nel periodo ipersistolico, allorquando sia esagerata la frequenza dei battiti cardiaci; prima, perchè in tale stadio è nociva o certamente inutile ogni terapia farmaceutica; in secondo luogo, perchè l'Adonis non diminuisce la frequenza dell'attività cardiaca.

Viene controindicata negli aneurismi e nella degenerazione grassa del cuore.

L'Adonis è un farmaco di azione superiore alla digitale, ed a questa preferibile, perchè, non ha azione cumulativa; la digitale sarebbe indicata solo nei casi di grande frequenza dei polsi.

Preferisco l'uso dell'Adonis all' adoninina, perchè affatto innocua e di effetto sicuro anche a grandi dosi (10 gmi.).

Quest'anno nella Clinica del Cantani si sono fatte numerose esperienze sull'Adonis vernalis le quali sono state coronate da ottimi successi.

G. Traversa

cardiaci si regolarizzano, il polso diminuisce di frequenza, aumenta la diuresi. Questo rimedio ha perciò la medesima azione della digitale; però, a differenza di questa, sembra non accumularsi nell'organismo.

Sparteina. La sparteina è stata estratta dallo *Spartium scoparium:* è un alcaloide, del quale si adopera soprattutto il solfato. Questo s'amministra a centigrammi e voi potete prescriverne 10 centigrammi al giorno sia sotto forma di pillole, sia sotto forma di sciroppo. Houdé (1), che ha studiato con specialità la farmacologia della sparteina, ha proposto la seguente formola:

Solfato di sparteina.	centigmi.	30
Sciroppo di scorze d'arancio amaro .	gmi.	300

Un cucchiaio da tavola di questo sciroppo contiene 2 centigrammi di principio attivo.

Laborde (2) ha fatto per il primo conoscere l'azione tonica della sparteina sul cuore, e Germain Sée ne ha mostrato le applicazioni terapeutiche. Essa sembra essere principalmente un rimedio regolatore dei battiti del cuore. La sua introduzione è ancora troppo nuova, perchè possiamo sapere qual posto debba occupare fra i tonici cardiaci; io debbo nondimeno farvi conoscere queste prime esperienze.

---

(1) Houddé, De la spartéine (Bull. de thérap., t. CIX, 1885, pagina 510).

(2) Laborde, De l'action toxique et physiologique de la spartéine (Soc. de biol., 1885). Germain Sée, le Sulfate de spartéine, un nouveau médicament du cœur (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1885).

LEZIONE TERZA

SULLE NUOVE MEDICAZIONI DELLO STOMACO

Signori,

Non evvi parte della patologia, che sia stata tanto profondamente modificata per la terapeutica quanto quella, che riguarda le malattie dello stomaco; io desidero quivi insistere principalmente sopra tre argomenti, che mi sembrano i più importanti e che hanno, a mio avviso, messo in rivoluzione la cura delle malattie dello stomaco; essi sono l'intervento chirurgico, il lavaggio ed il gavaggio, ed infine l'introduzione delle polveri di carne nell'alimentazione.

Intervento chirurgico.

La chirurgia, incoraggiata dai successi, che il metodo antisettico dava nelle operazioni praticate sull'addome, si è spinta ad intervenire attivamente nelle affezioni dello stomaco, e successivamente ha proposto la gastrotomia, la gastrostomia e la gastrectomia.

Io non posso quivi tesservi la storia completa di queste tre operazioni; voglio però dirvene le indicazioni principali.

Gastrotomia.

La gastrotomia consiste, come voi sapete, nell'aprire lo stomaco; essa è stata praticata soprattutto in questi ultimi anni per estrarre dal ventricolo i corpi estranei, che vi fossero contenuti, e voi conoscete sul proposito le rare osservazioni di Labbé e di Felizet. Si è anche proposto in questi ultimi tempi di praticare quest'operazione per penetrare nello stomaco e guadagnare il piloro, che verrebbe dilatato colle dita allo scopo di vincere sia i restringimenti fibrosi di quest'organo, sia le briglie cicatriziali che possono esistervi. Questa dilatazione digitale non è stata giammai praticata in Francia, e la più grave obbiezione che si possa fare a questa manovra operatoria è la difficoltà di stabilire in tali circostanze una diagnosi precisa (*).

(*) Sedillot da Strasburgo operò la prima gastrotomia nel 1849, per stenosi dell'esofago prodotta da epitelioma. — In Italia il Prof. Lo-

Gastrectomia.

La medesima obbiezione si può rivolgere alla gastrectomia applicata alla cura delle affezioni dello stomaco; ed alle difficoltà d'una operazione, che consiste nel portar via una por-

---

reta ha eseguito due anni fa (24 ottobre 1884) nella Clinica Chirurgica di Bologna una nuova ed importante operazione, cioè la divulsione retrograda dell'esofago in un individuo — Bertini Luigi — affetto da restringimento al 3° inferiore dell'esofago, prodotto da estesa cicatrice consecutiva ad ingestione di potassa caustica.

La sede, la natura ed il grado del restringimento erano tali da rendere inefficace ogni atto operatorio intrapreso per la via della bocca. Il malato però aveva bisogno di pronto soccorso, essendo rilevante il grado di denutrizione, al quale era condotto per l'impossibilità di un sufficiente nutrimento. In sì grave frangente l'illustre Clinico pensò di sorprendere la stenosi dal lato dello stomaco.

Preparò quindi con la gastrotomia un ampio varco per introdurre l'istrumento dilatatore nello stomaco e nel cardias, e poscia spingendolo su nell'esofago raggiunse i punti ristretti, i quali vennero sufficientemente dilatati per togliere l'ostacolo alla discesa dei cibi.

L'operazione, sebbene ardua e difficile, fu veramente brillante e nelle manualità operatorie e nell'esito consecutivo: non durò più di mezz'ora; e l'operato in prima giornata dette la più luminosa prova dell'efficacia del risultato deglutendo con facilità le sostanze alimentari. I tagli si sono riuniti tutti di prima intenzione: non ebbe mai alcun segno di peritonite, ed alla 14.ª giornata era completamente guarito.

Questa interessante e nuova operazione dell'Illustre Clinico bolognese, unitamente alle divulsioni del piloro e del cardias, sono fatti di tanta importanza, che fanno epoca nella storia chirurgica, e che ritornano ad alto onore dell'università di Bologna, nonchè di tutta Italia.

Nel 1885 il Dott. Caponotto Amedeo ha praticato la gastrotomia con felice risultato in un ragazzo di 5 anni, affetto da restringimento esofageo prodotto da ingestione di acido solforico concentrato. All'uopo, divise l'operazione in tre tempi. Il primo atto operativo fu eseguito, previa cloroformizzazione, incidendo a strati i tessuti un dito trasverso sotto l'arco costale sinistro e riunendo i margini della ferita del peritoneo con quelli della cute, e fissando la parete del ventricolo alle labbra della ferita con sutura continua al catgut, evitando di attraversare la tunica muscolare. Il secondo tempo dell'operazione, cioè l'apertura dello stomaco, fu eseguita 5 giorni dopo, senza anestesia: la incisione del ventricolo fu lunga, quanto era lunga la ferita. Dopo altri 5 giorni finalmente, scoperto coll'aiuto del dito introdotto nel ventricolo dalla fistola gastrica, l'orifizio del cardias, vi fece passare la sonda guida alla Verneuil, e poi fatto superare lo stringimento coll'aiuto di questa alla più piccola oliva dell'apparecchio,

zione dello stomaco e nel costituire così un nuovo piloro, bisogna unire quelle, non meno gravi, di stabilire un diagnostico preciso. Imperocchè ci troviamo, per l'immensa maggioranza dei casi, nell'impossibilità di fissare in una maniera determinata i limiti del tumore che si vuole asportare, e di sapere se non esistono analoghi tumori in altri punti dell'addome. Anche la gastrectomia, praticata per la prima volta da Péan e ripetuta poscia con tanta frequenza in Germania, non ha dato, tranne rare eccezioni, nella immensa maggioranza dei casi, che insuccessi, e sembra oggi essere completamente abbandonata.

Gastrostomia.

La gastrostomia, consistente nello stabilire una apertura permanente nelle pareti dello stomaco, è un'operazione molto più logica e che, al contrario, ha fornito numerosi successi. Essa può essere praticata in differente maniera, secondo che esiste un restringimento dell'esofago e del cardias ovvero un ostacolo al piloro.

Nelle stenosi dell'esofago e quando questo condotto diviene impermeabile, la gastrostomia s'impone, e si comprende che si può in questa maniera mediante una fistola dello stomaco prolungare la vita; la interessante osservazione del Professor Verneuil sopra Marcelin ci mostra tutti i beneficii di questa operazione, e se, nei restringimenti fibrosi non ci dà sempre così buoni risultati, ciò si deve al perchè si tarda troppo ad intervenire e l'ammalato, esaurito di forze per un prolungato digiuno, non può resistere ad un traumatismo chirurgico (*).

---

immediatamente attraversò il restringimento con sonda di maggior calibro, finchè nei giorni consecutivi potè penetrare nello stomaco dalla bocca con una sonda uretrale N. 17 Charrière e ve la lasciò a permanenza, fino a quando ve ne sostituì altra di maggior calibro. Quando la dilatazione raggiunse tal grado, che l'infermo cominciò ad alimentarsi per le vie naturali, si fu allora che il Caponotto pensò alla chiusura della fistola gastrica.

In Francia il 17 marzo 1885 il Dott. Terrillon presentò all'Accademia di Medicina di Parigi un infermo, al quale aveva praticato la gastrotomia per restringimento cicatriziale dell'esofago.

Finalmente Billroth il 21 febbraio 1885 comunicò alla I. R. Società dei Medici di Vienna, un'operazione di gastrotomia eseguita per l'estrazione di un corpo estraneo e coronata anche da successo.

G. Traversa

(*) Dopo l'operazione del Verneuil, praticata a Parigi nel 1876

Io vedo quest'operazione perfettamente indicata nei casi di cancro del cardias e dell'esofago. In verità le affezioni cancerigne divengono gravi non già per l'estensione della loro lesione, ma perchè esse oppongono un ostacolo insormontabile al regolare funzionare di organi indispensabili alla vita. Un cancro di poca estensione, localizzato al piloro od al cardias arrecano la morte per l'inedia, e si comprende che si potrebbe, creando novelle vie, prolungare per alcuni anni la vita dei pazienti.

Allorchè l'ostacolo ha sede nel piloro, l'intervento chirurgico è affatto differente, e la gastrostomia consiste nello stabilire una nuova comunicazione dello stomaco non più allo esterno, ma bensì con un'ansa intestinale. Digià Surmay (di Kam) aveva proposto di praticare un forame nel duodeno, ed avea fatta quest'operazione nel mio servizio sopra una giovane donna di 24 anni affetta da cancro del piloro. L'operazione proposta da Billroth mi sembra rappresentare un progresso notevole sulla precedente.

Essa consiste nell'abbassare un'ansa intestinale, la più vicina possibile al duodeno, alla parete dello stomaco e nello stabilire una comunicazione fra queste due cavità, costituendo così un vero ano contro natura tra lo stomaco e l'intestino.

Quest'operazione permette, infatti, creando un nuovo piloro, di non perdere per nulla la secrezione, sì importante per la digestione, della bile e del succo pancreatico che continua a farsi per l'estremità superiore dell'intestino.

È questa operazione, che si dovrà praticare tutte le volte che esiste un ostacolo al piloro quasi completo, e, da canto mio, mi sono vivamente rincresciuto che in due casi, nei quali avevo diagnosticato una stenosi non cancerigna del piloro, la non potette eseguirsi, avendo l'autopsia confermato la mia diagnosi. Io credo inoltre, che, in talune forme di cancro del piloro senza sintomi di cachessia, quest'operazione può proporsi, perchè, lasciando intatto il tumore, essa non arreca i gravi disordini della gastrectomia. Disgraziatamente, come nei restringimenti dell'esofago, noi non proponiamo quest'operazione che negli ultimi periodi della malattia, ed allorquando l'ammalato non può resistere alle conseguenze di siffatto trattamento chirurgico.

Il lavaggio dello stomaco ha provocato ancora più attiva-

---

su di un individuo, che sopravvisse 17 mesi, le gastrostomie raggiunsero le centinaia; la statistica più favorevole è quella di Blum, ove egli ridusse la mortalità a 65 %. *G. Traversa*

mente, che non aveva fatto l'intervento chirurgico, una rivoluzione nella cura delle malattie stomacali, ed io tengo a ritornare su questo particolare argomento tanto più, che, nella prima edizione delle mie Lezioni di Clinica Terapeutica, ho respinto questa nuova pratica curativa. Dopo, io sono divenuto uno dei più caldi partigiani di questo metodo, e resto oggi convinto che non evvi mezzo terapeutico più attivo per il trattamento di talune forme di affezioni dello stomaco, e voi potete vedere ogni giorno nel mio servizio, i risultati spesso maravigliosi che ne otteniamo.

Lavaggio dello stomaco.

Taluni medici ed in particolar modo il Dottor Armangué (di Barcellona) hanno sostenuto che questa conversione era stato il risultato della scoperta del sifone gastrico fatta da uno dei nostri concittadini, il dottor Fauché, e che io faceva, agendo in tal guisa, un semplice atto di patriottismo. Il patriottismo è una bella cosa, ma il riporlo in limiti tanto ristretti da respingere dalla Terapeutica tutto ciò che l'Estero ci somministra, sarebbe un disconoscerlo. E quantunque, come v'abbia dimostrato lo stesso Dottor Armangué, sin dal 1832 un medico francese Blatin abbia proposto il lavaggio dello stomaco per la cura della gastrite cronica, pure non è men vero che si deve a Kussmaul nel 1867 la vera scoperta della pratica di tal metodo, di cui egli ha determinato con esattezza le indicazioni e controindicazioni.

Sifone gastrico.

Il sifone gastrico oggi è un mezzo curativo da tutti adoperato. Si è sostenuto che, sin dal 1829, Arnolt impiegò un tubo molle ed applicò la teoria del sifone per empire e svuotare lo stomaco, ma è a Oser (di Vienna) ed a Fauché (di Parigi) che si deve la vera scoperta del sifonaggio; ed è dopo la comunicazione, che quest'ultimo fece all'accademia di medicina nel 1879, e dopo il suo lavoro nel 1881 che in Francia abbiamo generalizzato il metodo di Kussmaul (*).

(*) La scoverta di questo nuovo metodo curativo devesi ad un medico americano di nome Someville, il quale, quarant'anni prima di Kussmaul aveva indicato il lavaggio semplice dello stomaco, col mezzo di lunghi tubi formanti un sifone. Però devesi a Kussmaul di Friburgo il merito di avere decisamente richiamato l'attenzione dei clinici sull'uso della pompa gastrica e sugli splendidi risultati con essa avuti specialmente nell'ectasia dello stomaco; infatti è dopo la sua comunicazione ch'è incominciata una serie non interrotta di pubblicazioni sull'applicazione di tal metodo di cura, il quale, accolto con diffidenza in principio, come suole avvenire per ogni nuovo ritrovato terapeutico, oggi è da tutti accettato e ricono-

Non credo necessario darvi quivi una descrizione del sifone gastrico che voi tutti di già conoscete. Richiamerò solamente la vostra attenzione sull'utile modificazione che gli han fatto

---

sciuto utile e spesso indispensabile nella terapia della dilatazione e del catarro cronico dello stomaco.

Molte volte il clinico in simili affezioni si accorge che a nulla valgono tutte le medicine, le regole dietetiche ed igieniche più scrupolose e per lungo tempo adoperate, e vede invece migliorare ad un tratto il quadro morboso o del catarro cronico o della dilatazione appena ha eseguito un certo numero di lavande gastriche.

L'apparecchio all'uopo adoperato da Kussmaul era costituito da una sonda esofagea fornita alla estremità superiore di una pompa aspirante, col mezzo della quale si veniva ad estrarre facilmente il liquido già introdotto nella cavità dello stomaco attraverso la sonda.

Gl'inconvenienti che si verificarono per l'applicazione di questo apparecchio furon da tutti riconosciuti; tanto che se per qualche tempo non si è abbastanza diffuso il lavamento dello stomaco nelle affezioni di esso, ciò si dovette alla mancanza di un metodo facile di esecuzione e scevro di pericoli. Invero la sonda esofagea è uno strumento ben lungi dall'essere inoffensivo; oltre la sensazione spiacevole che procura agli ammalati, che spesso rifiutano assolutamente di continuare un tal metodo di cura, per la sua rigidità può produrre soluzioni di continuo sulla mucosa esofagea e gastrica, specialmente quando si destano conati di vomito. Adoperando poi l'aspirazione della pompa per svuotare il contenuto gastrico, s'impiega una forza cieca e qualche volta, in alcune posizioni della sonda, quando lo stomaco è svuotato o quasi, coll'aspirare si possono cagionare rotture vasali, e facilmente la mucosa può immettersi nel foro della sonda esofagea e lacerarsi.

Pertanto numerose sono state le modificazioni apportate alla pompa gastrica del Kussmaul; e nel 1870 vediamo Jürgensen, L. Rosenthal, Hodgen modificare il processo di vuotamento nel senso indicato da Somerville ed interamente dimenticato; quindi, allo scopo d'impedire che, coll'aspirazione esercitata sullo stomaco vuoto, le pareti di questo si accollassero agli occhi della sonda e così potessero esser causa di nuove lesioni, il Iürgensen, invece della pompa aspirante connesse, in un modo più semplice, alla sonda esofagea un tubo di gomma elastica molto più lungo della sonda stessa. In questo modo lasciando pendere all'ingiù il tubo esterno, si costituisce un vero sifone colla branca più corta nello stomaco già pieno; facendo allora praticare all'ammalato un movimento di tosse o di vomito, il liquido comincia a scorrere attraverso l'apparecchio, e cessa solamente quando lo stomaco è vuoto. Questo procedimento oggi tende a generalizzarsi in Germania, in Francia ed in Italia, ed insieme all'uso del tubo Fauché ha reso molto agevole ai medici ed agli infermi la pratica di tal mezzo curativo.

subire Debove e Galante dando alla porzione, che penetra nello stomaco, una maggiore rigidità e serbandole nello stesso tempo la flessibilità.

Io pertanto vi consiglio di principiare i vostri tentativi di lavaggio col tubo Debove, la cui introduzione è molto facile, giacchè, senza il soccorso dell'ammalato, voi potete, con delle spinte successive, farlo discendere nello stomaco. Dopo, allorchè l'esofago e lo stomaco si sono abituati alla presenza di questo corpo estraneo, potrete servirvi del sifone ordinario, che richiede, per essere introdotto, sforzi di deglutizione da parte dell'ammalato. Prima d'incominciare i primi tentativi del lavaggio gastrico, avrete cura di far prendere per due o tre giorni, del bromuro di potassio o dei polibromuri allo scopo di rendere anestesico l'istmo delle fauci e di diminuire in tal modo i riflessi che provoca l'introduzione del tubo.

Il tubo Fauché è un apparecchio semplicissimo e di facile applicazione, affatto incomodo agli ammalati, scevro di ogni pericolo e tale che può essere introdotto dallo stesso infermo senza l'aiuto del medico. Consiste in un tubo flessibile di coautchouc inglese, liscio, della lunghezza di metro 1,50 e del diametro esterno di 8 millimetri; esso a 50 cent. dall'estremità libera presenta un segno che determina il limite d'introduzione, ed ha una parete abbastanza spessa da non permettere l'occlusione del suo calibro nell'incurvarsi.

Ad una estremità del tubo è adattato un imbuto di vetro, e verso l'estremità libera la parete del tubo presenta un foro laterale, e ciò per ottenere due orificii che possono supplirsi in caso di occlusione di uno dei due.

Quando il tubo è stato introdotto fino al segno fatto a 50 centimetri dell'estremità libera, si riempie l'imbuto del liquido stabilito e lo si eleva al di sopra della testa. Il liquido discende rapidamente, e quando l'imbuto sta per svuotarsi, lo si abbassa rapidamente al di sotto del livello dello stomaco e si vede rifluire il liquido misto a muco od a residui della digestione. Se il liquido non esce può succedere che il sifone non funziona, o perchè si è svuotato il tubo prima di abbassare l'imbuto o perchè la lunghezza del tubo è insufficiente e l'estremità non pesca nel liquido: nel primo caso bisogna innalzare di nuovo l'imbuto, versare altra quantità di liquido e ricominciare la manovra; nel secondo caso, continuando a tenere l'imbuto in basso, si spingerà più in dentro qualche centimetro del tubo. Qualora poi il tubo si è introdotto in eccesso nello stomaco e l'estremità libera urta contro la parete di esso impedendo la fuoriuscita del liquido, bisogna tirar fuori una piccola parte del tubo. Infine, se residui alimentari occludono il tubo, si rimuovono versando nell'imbuto nuova quantità di acqua. *G. Traversa*

La scoperta di un prezioso anestesico, qual'è appunto il cloridrato di cocaina, ci permette oggidì di sopprimere quasi completamente i fenomeni riflessi, ed a tale fine ci basta fare sul faringe pennellazioni con una soluzione di questo medicamento al cinquantesimo.

Finalmente non dimenticate che, nell'introduzione del tubo, la sensazione più penosa per l'ammalato è quella che risulta dall'ansia respiratoria; così raccomandate al paziente di respirare largamente quanto più gli è possibile.

Io non ho qui a descrivervi minutamente la manovra di questo tubo, voi tutti la conoscete già. Riempite il vostro imbuto del liquido destinato al lavaggio, poi innalzate quello e non l' abbassate se non quando questo incomincia a sparire. Sovente particelle estranee otturano l' orificio del sifone; per farle uscire, potete adoperare due mezzi o facendo tossire l'ammalato, poichè così si attiva la spinta del liquido, o adescando di nuovo il sifone versandovi una certa quantità di acqua. Passo adesso ai differenti liquidi che potete impiegare per praticare il lavaggio ovvero queste medicature della mucosa gastrica.

Soluzioni alcaline per i lavaggi.

Per i lavaggi semplici, valetevi o dell'acqua con bicarbonato di soda, ovvero dell' acqua con solfato di soda. Nel maggior numero dei casi, si adopera l'acqua artificialmente carica di 3 grammi di bicarbonato sodico per litro. I Tedeschi preferiscono qualche volta il solfato di sodio, che voi potrete adoperare alla dose di 6 grammi per ogni litro di acqua nei casi, nei quali una costipazione molto ostinata trovasi in complicanza colla malattia dello stomaco. Si possono anche utilizzare le acque naturali, e noi vediamo a Vichy ed a Chatel-Guyon, per esempio, i medici servirsi dell'acqua delle differenti sorgenti termali per introdurle direttamente nello stomaco.

Allorquando i liquidi, che soggiornano in questo, vi subiscono una fermentazione che loro dà un odore nauseabondo, potete intervenire con le soluzioni antifermentative.

Andeer, che ha introdotto la resorcina nella terapeutica, ha proposto di fare in questi casi i lavaggi con le soluzioni di essa nelle proporzioni di un grammo per ogni 100 di acqua, ed io medesimo ho spesse volte praticato questo metodo che ha taluni vantaggi, ma non è scevro di inconvenienti, e, fra questi ultimi, di permettere l'assorbimento del liquido allorchè l'uscita non ne è completa, assorbimento che non lascia di essere sovente dannoso. Quindi io preferisco molto alla resorcina l'acido borico, e faccio allora i lavaggi con una soluzione all'uno per

cento di acido borico; questa disinfetta perfettamente i liquidi dello stomaco e può essere assorbita senza alcuno inconveniente. Potrete ancora utilizzare in questi casi di dispepsia putrida la polvere di carbone di Belloc, e farete allora un lavaggio con l'acqua contenente da 2 a quattro cucchiai da pasto di polvere di carbone.

Quando le materie restituite contengono una certa quantità di sangue digerito, come ciò avviene nelle gastriti ulcerose, si può praticare i lavaggi con una soluzione di un cucchiaio da tavola di percloruro di ferro in un litro d'acqua.

Latte di bismuto.

Finalmente, quando esistono dolori gastrici molto vivi, voi potete impiegare con vantaggio nei lavaggi tre ordini di mezzi; le soluzioni di bismuto, l'acqua cloroformizzata e l'acqua solfo-carbonata. Le soluzioni di bismuto, che io ho descritto sotto il nome di *latte di bismuto*, consistono nel mantenere in sospensione in 500 grammi d'acqua due cucchiai da tavola di sottonitrato di bismuto e nell'introdurre questa miscela per il tubo di Fauché. Ma, in luogo di ritirarlo immediatamente, voi attenderete tre a quattro minuti, in modo che il sottonitrato di bismuto si deposita sulla mucosa gastrica, dipoi adescate di nuovo il sifone, e ritirate l'eccedente di soluzione.

Acqua cloroformizzata.

L'acqua cloroformizzata è un nuovo agente medicamentoso, che noi dobbiamo a Regnault ed a Lasègue. Niente di più semplice che la preparazione di essa; prendete un pallone della capacità di un litro, lo riempite per tre quarti di acqua, vi aggiungete una quantità indeterminata di cloroformio ed agitate più volte il tutto, poi decantate con diligenza in modo da ritirare tutto il cloroformio che si è depositato; la soluzione, che rimane e che conserva un forte odore di cloroformio, si chiama *acqua cloroformizzata saturata*, e, volendovene servire per usi medici, la diluite a parti eguali coll'acqua, di guisa che costituite la seguente miscela.

Acqua cloroformizzata saturata. . . .	gmi.	150
Acqua	»	150

Voi ne fate prendere all'infermo un cucchiaio da tavola la mattina, il mezzodì e la sera. D'altronde, come ha egregiamente mostrato negli ospedali il nostro giovane collega, De Beurmann, noi possiamo variare all'infinito una simile miscela e fare così delle soluzioni che voi potrete formulare nel modo seguente:

Acqua cloroformizzata saturata. . . .	gmi.	150
Acqua di fiori d'arancio	»	50
Acqua di tiglio	»	100

Ovvero anche:

Acqua saturata cloroformizzata. . . .	gmi.	150
Acqua di menta	»	30
Acqua	»	120

Nei casi di gastralgia e di dolori vivi dello stomaco, quest'acqua cloroformizzata, così preparata, anche senza il lavaggio, può dare eccellenti risultati. Potete anche servirvene per il lavaggio, sia nei casi di dolori vivi, sia nei casi d' intolleranza troppo grande del ventricolo, e ne impiegate allora due cucchiaiate da pasto in un litro d'acqua (*).

Acqua solfocarbonata.

Essa è calmante ed antifermentativa. Ma queste due proprietà sono ancora più accentuate nella soluzione, che io ho denominata *acqua solfo-carbonata.* Quest' acqua ha per base il solfuro di carbonio, del quale contiene in soluzione due grammi. Io ritornerò a proposito dell' antisepsi intestinale sull' azione fisiologica e tossica di quest'acqua solfo-carbonata, sulla quale il Dottor Sapelier ha eseguito ricerche di grande inte-

(*) L'acqua cloroformizzata fu nel 1883 sperimentata dal dott. de Beurmann, il quale, in una comunicazione fatta nel *Bulletin de Therapeutique* del 15 aprile dello stesso anno, la raccomandava per combattere i dolori che accompagnano molto sovente le affezioni organiche dello stomaco, le sensazioni nauseanti che soffrono gli ammalati di dilatazione gastrica durante lo stadio penoso della loro digestione, ed eziandio i vomiti d' origine nervosa e quelli della gravidanza. Il Prof. Lasègne poi la consigliava con successo contro i dolori di origine dentaria.

Volendo adoperare quest'acqua, per la sua azione calmante ed antifermentativa, durante il periodo in cui i torbidi della digestione si traducono con sensazioni subvertiginose, con nausee, e con dolori acuti, si consiglierà all'infermo di prendere una cucchiaiata da tavola di una delle miscele riportate dall'autore nel momento in cui il malessere si produce, e di continuare, secondo il de Beurmann, ogni quarto d'ora fino a che sia sparito.

In Italia l' acqua cloroformizzata è stata oggetto di studio al Dottor Bianchi di Firenze, il quale, nella Gazzetta degli Ospedali del 26 marzo 1884, annunziava di avere usato la sonda gastrica con liquido cloroformizzato nella cura del catarro gastrico cronico grave ed al Dott. De Tullio, il quale durante l' anno 1885 ha fatto con ottimi risultati nell'Istituto Clinico del Cantani numerose esperienze nella cura della gastralgia: ed all' uopo egli ha adoperato una soluzione di un grammo di cloroformio in due litri di acqua, ripetendo il lavaggio una volta al giorno metodicamente, nel mattino a digiuno. Io raccomando vivamente tal rimedio nelle circostanze citate e

resse. Io mi contenterò dirvi, che quest'acqua solfo-carbonata non è tossica e che potete somministrarla a dose considerevole , sino a 600 grammi per giorno, senza produrre effetti nocivi. Ckiandy-Bey (1) ha per altro comunicato all'Accademia delle scienze l'alto potere antiputrido del sulfuro di carbonio. L'acqua solfo-carbonata si prepara come l'acqua cloroformizzata agitando dell' acqua col solfuro di carbonio. Eccovi in quale maniera voi dovete prescriverla: .

Solfuro di carbonio puro . . . . . . gmi. 25
Acqua. . . . . » 500
Essenza di menta. . . . . gocce 50

Da mettersi in un vaso di 700 centimetri cubici. Agitare e lasciare riposare. Avere cura di rinnovare l'acqua a misura che se ne prende.

Essa ha un leggiero odore di cavoli fermentati, che si ravvicina qualche volta a quello di cloroformio; contiene quasi 2 grammi di solfuro di carbonio per ogni litro. Noi la diamo diluita a parti eguali coll'acqua ovvero, il che è meglio, in un mezzo bicchiere di latte o di acqua vinata. Questa miscela non ha alcun gusto nè alcun odore disgradevole , e noi ne diamo così da sei a dieci cucchiaiate da pasto. Dessa calma i dolori dello stomaco ed arresta soprattutto le fermentazioni putride, ed è per questo un meraviglioso agente della medicazione antisettica intestinale; quindi l'applichiamo non solamente nel trattamento della dilatazione dello stomaco, ma ancora nella cura della febbre tifoide. Ritorneremo, per altro , su questo argo-

---

specialmente nei vomiti incoercibili delle donne gravide, potendosi anche adoperare la seguente formola:

Pr. Cloroformio puro. . . . . centgmi. 60 a 90
Acqua distillata . . . . . gmi. 100

m. ed agita fino a soluzione completa.

agg. acqua distillata . . . gmi. 100
Sciroppo di scorze d'arancio. » 30
m. d. in bottiglino a sm.

S. Un cucchiaio all'ora. *G. Traversa*

(1) Ckiandy-Bey, De l'action antiputride du sulfure de carbone (Comptes rendus de l'Académie des sciences, septembre 1884).

mento in una prossima conferenza a proposito delle nuove medicazioni antisettiche intestinali.

Potrete anche servirvi di questo medicamento nel lavaggio dello stomaco ed adoperare una soluzione al terzo di acqua solfo-carbonata e di acqua, e ciò soprattutto nei casi, nei quali avete da fare con dispepsie putride accompagnate da gastralgia.

Voi conoscete di già la manovra operatoria per praticare il lavaggio; conoscete anche i liquidi che possono da voi adoperarsi in simile medicazione; mi resta indicarvi adesso la temperatura e la quantità dei liquidi da impiegare, e l'ora dei lavaggi.

Quantità e temperatura dell'acqua.

Io mi servo ordinariamente del liquido alla temperatura dell'ambiente; questa pratica ha certi inconvenienti, soprattutto in inverno, poichè noi abbiamo visto, nel nostro servizio, una pneumonite risultante dall'introduzione d'una troppo grande quantità di acqua fredda nello stomaco; io credo dunque che, eccettuati i casi speciali, bisogna servirsi di acqua riscaldata, soprattutto qualora se ne debba introdurre una quantità molto grande. Riguardo alla quantità, la è molto variabile, e voi dovete, per quanto è possibile, prolungare il lavaggio sino a tanto che l'acqua, che esce dal tubo, sia press'a poco chiara; d'altronde, a tale riguardo, sonvi delle differenze secondo gl'individui, e mentre alcuni possono tollerare grandi quantità di acqua, altri invece vomitano allorquando la quantità introdotta oltrepassa una cifra qualche volta molto piccola.

Voi dovete sempre praticare il lavaggio a digiuno, e l'ora che mi sembra più favorevole è il mattino, al levarsi; intanto Leube sostiene che si può anche praticare verso le cinque di sera. Il più sovente, il lavaggio praticato una volta al giorno basta, e non è se non nei casi eccezionali che vi ricorrerete due volte al giorno. D'altronde l'abuso dei lavaggi non è senza inconveniente: esso stanca l'ammalato, impedisce la peptonizzazione degli alimenti, e qualche volta è il punto di partenza di contratture che hanno preso, in un caso che ho avuto occasione di osservare lo scorso anno all'Ospedale di S. Antonio, un carattere di gravezza tale da cagionare la morte dell'ammalato (1). Fin qui io non vi ho parlato che del sifone, e, prima di trattare lo studio delle indicazioni e controindicazioni di questo metodo, debbo dirvi alcune parole sugli altri strumenti messi in uso.

Pompa gastrica.

La pompa gastrica è stata impiegata da Kussmaul, ed io

(1) Dujardin-Beaumetz et Œttinger, Note sur un cas de dilatation de l'éstomac compliquée de tétanie généralisée. (Société médicale des hôpitaux, 26 octobre 1883.)

stesso ne ho fatto grande uso, ed il mio allievo il dottor Lafage, da Weuilly, ha descritto, nella sua tesi, un gran numero di osservazioni in cui si era fatto uso di essa. Ma, dipoi, la ho a poco a poco abbandonata, e credo che nella grande maggioranza dei casi il sifone è sufficiente. Del resto, vi presento la sonda a doppia corrente d'Audhoui, e richiamo la vostra attenzione sopra un nuovo apparecchio di M. Boisseau di Rocher, il quale, basato su il medesimo principio della sonda a doppia corrente, ha per iscopo di stabilire una corrente nell'interno dello stomaco. Io non so che questi apparecchi siano stati sovente impiegati, e, da parte mia, non ho loro giammai ricorso (*).

Indicazioni del lavaggio dello stomaco.

In quali circostanze devesi praticare il lavaggio dello stomaco? Hanno una indicazione formale questi lavaggi tutte le volte che lo stomaco è dilatato, qualunque sia poi la causa di questa dilatazione.

Dilatazione dello stomaco.

Voi sapete che la dilatazione dello stomaco dipende soprattutto da tre cause: da un ostacolo meccanico da parte del piloro, sia che si tratti di cancro o di briglie cicatriziali; ovvero da una infiammazione delle sue pareti , che , diffondendosi alla tunica muscolare, la paralizza, come osserviamo quasi sempre in se-

---

(*) Il Ploss alla pratica del lavaggio gastrico ha recato una modificazione, che sembra non essere incomoda per l'ammalato e per il medico. Egli alla sonda ordinaria dell'esofago sostituisce un catetere a doppia corrente, che alla sua estremità esterna porta un rubinetto di ottone, da cui partono due lunghi tubi di gomma elastica in opposta direzione. Il rubinetto è fatto in modo che in una posizione stabilisca la comunicazione tra i due tubi esterni, ed in un' altra li metta divisamente in comunicazione coi due canali del catetere.

La manovra di questa pompa è facilissima. Introdotto il catetere fino nello stomaco, si fa pescare uno dei tubi esterni in un vase con acqua od altra soluzione medicamentosa, tenuto ad un' altezza maggiore della testa dell' infermo, mentre l' altro tubo pendente fino al suolo si fa pervenire in un vase vuoto, per raccogliere i liquidi che vengono o dal vase superiore o dallo stomaco. Il rubinetto nel primo tempo si disporrà in modo da mettere in comunicazione i due tubi esterni, e si farà passare il liquido dal tubo superiore all' inferiore: quando tutta l' acqua è stata in tal modo eliminata, si girerà il rubinetto da mettere i due tubi in comunicazione coi due canali del catetere : in questo caso il liquido perverrà nello stomaco, e quando questo è pieno, verrà per l' altro canale all' esterno, si stabilisce così una corrente continua del vase superiore allo stomaco e da questo all'esterno. La velocità e forza della corrente può modificarsi facendo variare solamente l'altezza del vase superiore. Questa pompa, come si vede, può rispondere a svariate indicazioni. *G. Traversa*

guito alla gastrite cronica dei beoni; ovvero ancora dall'influenza d'una paralisia, il cui meccanismo ci sfugge e che spesso si effettua nei nevropatici. Conoscete altresì quale parte patogenetica importante il prof. Bouchardat ha attribuito a questa dilatazione dello stomaco, ch' egli considera come la causa iniziale d'un gran numero d'affezioni secondarie.

In tutti questi casi il lavaggio vi darà risultati durevoli e permanenti, allorquando non si tratta di lesioni incurabili, e risultati momentanei e passeggieri quando queste esistono. Esso, sbarazzando lo stomaco dei liquidi che vi soggiornano, opponendosi alle fermentazioni putride che determina tale soggiorno prolungato e che esercitano, come vi mostrerò in una prossima lezione, una parte sì importante negli accidenti che il prof. Bouchardat ha descritto sotto il nome di *stercoremia*, stimolando la contrazione delle fibre muscolari, ed infine permettendo di medicare la mucosa gastrica, vi darà risultati insperati.

Si è lungamente discusso per sapere, se nelle ulcere dello stomaco si debbano praticare i lavaggi. Quivi fa d'uopo distinguere due casi: allorquando si tratta di semplici erosioni della mucosa che apportano una colorazione nerastra dei vomiti, siccome osservasi tanto frequentemente nella gastrite dei beoni, il lavaggio è indicato; quando, al contrario, si tratta di ulcera gastrica, d'*ulcus rotundum* di Cruveilhier, causante ematemesi considerevole, voi non dovete intervenire con esso se non quando è cessato ogni dubbio d'emorragia. Si è visto, infatti, prodursi gravi emorragie in seguito a lavaggi intempestivi, fatti in ammalati affetti d'ulcera dello stomaco (*).

(*) Lo scopo principale, se non unico, per il quale si è da taluni, fra cui lo Schlip, consigliata la lavanda gastrica nell'ulcera, risiede nell'evitare che per lungo tempo si raccolga l'acido nello stomaco e nel rimuovere in tal guisa gl'irritamenti chimici tanto nocivi al processo ulcerativo, poichè è ormai riconosciuto che indubbiamente è l'acido del contenuto gastrico quello che genera l'ulcerazione e ne favorisce l'estensione.

Quantunque lo Schlip specialmente abbia incoraggiata tale pratica, ch' egli dice aver visto coronata da buoni successi in parecchi casi, nondimeno la prudenza richiede di esser molto cauti nell' adoperare un simil trattamento, che potrebbe arrecare conseguenze dannose per l'ammalato, qualora l'estremità libera o della pompa gastrica o del tubo Fauché andasse a cadere giusto sul processo ulcerativo: inoltre potrebbe provocare facilmente il vomito ed ostacolare la cicatrizzazione.

L'introduzione del tubo gastrico avrà anche un'altra conseguenza, ed è di permettervi di praticare l'alimentazione forzata. Voi sapete che io ho dato il nome di *gavaggio* a questa pratica instituita da Debove e che consiste nell' introdurre nello stomaco mescolanze nutritive. Queste hanno per base la polvere di carne, ed io desidero terminare questa lezione dicendovi qualche parola sulla sua preparazione.

Alimentazione forzata.

La terapeutica deve a Debove l'introduzione delle polveri di carne di cui negli anni precedenti, come nella campagna di Crimea, si era usufruito, e che il nostro saggio ministro Louvois ha, uno dei primi, messo in pratica per l'alimentazione del soldato, siccome ha mostrato M. Kirn nel suo interessante lavoro che ha testè pubblicato negli *Archivi delle scienze militari*. Dopo la prima comunicazione del nostro collega alla Società degli ospedali nel 1882, la fabbricazione delle polveri di carne ha preso tale un'importanza che oggi a Parigi oltrepassa i 300 kilogrammi per giorno. I metodi industriali variano secondo i fabbricanti, ma essi si riassumono nel disseccare la carne o di cavallo o di bue ad una temperatura al di sopra di 100 gradi, di poi nel ridurre questa carne disseccata a polvere impalpabile. Questo è il metodo d'Adrian.

Polveri di carne.

In un lavoro comparativo molto interessante sulle diverse polveri di carne, Yvon ci ha mostrato, che, quasi tutte, contengono un'eguale quantità di azoto utile corrispondente a 13 o 14 per 100.

Per togliere l'odore speciale ch'esse posseggono e che diviene vieppiù forte, a misura che queste sostanze si alterano, si sono impiegati diversi processi. Rousseau fa loro subire un lavag-

---

E tale pratica è da evitarsi tanto più, che si può ottemperare al vuotamento dello stomaco con mezzi più comuni, innocenti e parimenti efficaci consistenti nell'uso di acque minerali salino-alcaline o dei loro sali come le acque od i sali di Carlsbad, e quelle di Vichy. — Tali acque riescono in questa circostanza di una utilità incontestabile per le proporzioni con cui sono mescolati il cloruro di sodio, il carbonato ed il solfato di soda; di questi tre sali, il primo possiede influenza digestiva, il secondo ha la virtù di sciogliere il muco e di scemare l'intensità degli acidi secrecati dallo stomaco, il terzo infine ha l'effetto più importante di espellere il contenuto gastrico nell'intestino tenue impedendone così il contatto colla mucosa ulcerata.

Da queste proprietà si può di leggieri comprendere l'importanza delle suddette acque minerali o dei loro sali nel trattamento dell'ulcera gastrica. *G. Traversa*

gio coll' alcool, che, privandole delle sostanze grasse in esse contenute, ne ritardano la putrefazione. Yvon si serve di un altro processo. Fa dapprincipio subire una leggiera cottura alla carne, la quale, come ha dimostrato, non perde alcuna delle sue proprietà nutritive. Questo è un processo analogo a quello che Tanret ha raccomandato per fabbricare la polvere di carne da sè. Talune persone, infatti, vogliono che queste polveri siano confezionate da loro stesse. In questi casi, signori, ordinerete loro il seguente metodo:

Prendere del bollito, tagliarlo a piccoli pezzi e farlo disseccare a bagno-maria; dipoi, avvenuto il disseccamento, fare passare il tutto attraverso un mulino da caffè, i cui denti si è avuto cura di ravvicinare. Si ottiene così una polvere molto più grossolana, è vero, della polvere fatta industrialmente, ma di un gusto piacevole e che si può benissimo utilizzare.

Le polveri di carne industrialmente fatte debbono al microscopio presentare delle fibre muscolari; esse debbono anche peptonizzarsi con una estrema facilità. La loro peptonizzazione, secondo Yvon, corrisponderebbe da 70 a 74 per 100 del proprio peso.

Lasciando da parte ciò che ha rapporto colla loro applicazione all' alimentazione, io mi occuperò qui dell' utilità, che se ne può trarre nella cura delle affezioni dello stomaco e degl' intestini.

Dovunque s'impiega, dopo le prime indicazioni di Weiss da Pietroburgo, la carne cruda, oggi si debbono a questa sostituire le polveri di carne a causa di questi tre vantaggi; valore nutritivo molto maggiore (una parte di polvere di carne corrisponde a cinque di carne cruda); peptonizzazione molto più facile a causa del loro stato pulverulento; infine impossibilità di produrre la tenia, la quale colla carne cruda apparisce disgraziatamente con molta frequenza.

Le polveri di carne hanno un prezzo variabile secondo la loro origine. Se provvengono da bue, il loro prezzo è molto elevato, non è minore di 20 franchi al kilogramma; se provvengono da cavallo, il prezzo s'abbassa considerevolmente e non è più di 6 a 7 franchi il kilogramma. In Germania si fa molto uso d'una polvere di carne, che ci viene dalla Plata, sotto il nome di *carne pura;* voi sapete che le numerose mandre, che pascolano nelle vaste pianure dell' America meridionale, non sono uccise che per la loro pelle e le loro corna; si è cercato di utilizzare le loro carni sotto forma di carne disseccata, che in seguito si riduce in polvere. Questa ha un gusto salato molto intenso; ma pre-

senta il grande vantaggio d'essere d'un prezzo molto mite, da 3 a 4 franchi il kilogramma, e se ne è servito soprattutto per costituire i cartocci alimentari, che Kirn ha proposto e che sono chiamati a rendere grandi servigi nell'alimentazione del soldato e del povero.

Noi avevamo pensato altra volta di mescolare le polveri di carne con miscugli feculacei di farina di lenticchie, di farina di granturco ecc. Oggi, tutte queste mescolanze sono quasi abbandonate, perchè abbiamo notato, che le polveri di carne, amministrate nel brodo caldo, avevano un odore sgradevole e si ricavava grande vantaggio dandole a freddo; voi potete utilizzare tre varietà di miscele, che io per altro vi presentai, affinchè potevate giudicarne il modo di preparazione ed apprezzarne il gusto.

Di esse, la prima che si descrisse sotto il nome di bevanda alla polvere di carne, si fa nella seguente maniera: In un bolo versate due cucchiai da tavola di polvere di carne, poi due cucchiai da tavola di sciroppo di poncio e vi aggiungete la quantità di latte necessaria per fare del tutto un miscuglio molto liquido, che l'ammalato può bere in una o più riprese. Potete rimpiazzare lo sciroppo di poncio con tutt'altro liquore ovvero ancora con i vini di Spagna. Questa bevanda è applicabile soprattutto nella cura della tubercolosi pulmonare; nelle affezioni dello stomaco se ne deve fare un uso molto moderato a cagione dell'alcool ch' essa contiene. Le due miscele seguenti, al contrario, sono molto utili nelle malattie gastriche: nell'una mescolate una eguale quantità di polvere di carne e di zucchero alla vainiglia nel latte; nell'altra alla polvere di carne associate o cioccolatte o polvere di cacao.

Infine, allorquando vi servite del tubo per praticare l'alimentazione forzata, vi basta mescolarla direttamente con il latte, avendo cura tutte le volte di versare un poco di latte alla fine della medicazione, per togliere il resto di polvere contenuta nella sonda, che sarebbe ricacciata nel faringe e produrrebbe così un gusto sgradevole al malato.

Io tutti i giorni finisco ciascun lavaggio con un *gavaggio* fatto con miscuglio di latte e di polvere di carne; da questa pratica ho sempre ricavato buoni risultati. La polvere di carne non solamente vi renderà dei servigi nei casi di dispepsia con anoressia e nelle medicature della mucosa gastrica, ma anche nel trattamento della diarrea: è questo che noi vedremo per altro in una prossima lezione, dove mi propongo parlarvi delle nuove medicazioni intestinali.

LEZIONE QUARTA

SULLE NUOVE MEDICAZIONI GASTRO-INTESTINALI

Signori,

Nell' ultima conferenza vi ho parlato delle nuove medicazioni gastriche, oggi voglio completare quest' argomento intrattenendovi sui nuovi acquisti che ha fatto la terapeutica in questi ultimi anni nella cura delle malattie del tubo gastro-intestinale, e mi propongo richiamare la vostra attenzione principalmente sui punti seguenti, cioè sull'applicazione dell'elettricità nel trattamento delle malattie dello stomaco e dell'intestino, sull'enteroclismo, sui clisteri alimentari, sull'anestesia per il retto, ed infine sopra un nuovo medicamento che cura gli emorroidi, l'*hamamelis virginica.*

Le applicazioni dell'elettricità nella cura delle malattie gastro-intestinali si sono in questi ultimi anni moltiplicate, e noi dobbiamo studiarle da un lato nelle affezioni dello stomaco propriamente dette, e dall'altro nelle malattie intestinali.

Elettrizzazione dello pneumogastrico.

Contro i vomiti persistenti e contro gl' intensi dolori gastralgici, Apostoli (1), rinnovando le prime esperienze fatte nel 1861 dal Professore Semmola (2) (da Napoli), ha proposto di impiegare le correnti continue. Egli pratica in questo caso ciò che appella la galvanizzazione polare positiva d' uno dei due nervi pneumogastrici. Ecco come dovete procedere nell' eseguire questa galvanizzazione: situate l'elettrode positivo all'infuori della estremità interna della clavicola, rasentando la faccia superiore dell'osso, proprio in un punto segnato dalla depressione che lascia l'intervallo dei due fasci inferiori del muscolo sternomastoideo. Questo elettrode è costituito da un bot-

---

(1) Apostoli, Sur un nouveau traitement électrique de la douleur épigastrique et des troubles gastriques de l'hystérie (vomissement, gastralgie) (Bull. de thér., 1882, t. CIII, p. 410).

(2) Semmola, Voir Journal de thérapeutique de Gubler, 25 octobre 1878.

tone di carbone di storta di gas ricoperto da pelle di camoscio, la quale si ha cura d'inumidire; l'altro elettrode consiste in un rollo che l' ammalato tiene nella sua mano; vi servirete d'una pila a corrente continua, sia quella di Gaiffe, sia quella di Trouvé. Riguardo al grado d'elettricità, esso è variabile ed oscilla tra i 5 ed i 15 *milliampéres* e deve essere tale da scomparire, sotto la sua influenza, il dolore epigastrico.

La durata del passaggio della corrente deve essere prolungata sino a tanto che ogni fenomeno doloroso o spasmodico sia scomparso; essa è in media di dieci a venti minuti, ma può prolungarsi anche al di là. Per i vomiti il Dottor Apostoli raccomanda soprattutto d'incominciare la galvanizzazione a stomaco digiuno, poi di fare mangiare l'ammalato durante questa e di continuarla fino a che ogni sintomo di vomito siasi allontanato. Io ho adoperato molto spesso questo metodo e nel mio servizio e nella mia clientela, e qualche volta ne ho ottenuto buoni risultati, specialmente nelle manifestazioni multiple dell'isteria gastrica, così bene descritte nel lavoro del mio allievo il Dottor Luciano Deniau. D'altronde questo metodo non offre alcun danno, non è complicato e lo si può adoperare senza alcun inconveniente.

Elettrizzazione diretta dello stomaco.

Ma si è andato più oltre in questo argomento, e si è proposto di portare l'elettricità nell'interno dello stomaco. Furstner e Neffel, Macario e Bonnefin avevano digià adoperato deboli correnti indotte ed intermittenti per eccitare le contrazioni di esso. Perli (1) nel 1879 portò questa medesima elettricità d'induzione nell' interno dello stomaco, coll' aiuto d'un conduttore introdotto in una sonda esofagea, e consigliò questa faradizzazione nella cura della dilatazione e del catarro cronico di questo viscere. Baldrino Bocci (2) nel 1881 rinnovò le esperienze di Perli sempre colle correnti faradiche.

Il nostro capo del Laboratorio, Dottor Bardet (3), al quale si deve un eccellente trattato di elettricità medica, adopera le correnti continue e pratica la galvanizzazione diretta dello stomaco. Io voglio mostrarvi l' istrumento costruito dietro le sue indicazioni da Galante e del quale noi ci serviamo nella clinica (Vedi fig. 1.)

---

(1) Perli. il Morgagni, maggio 1879.
(2) Bocci, lo Sperimentale, giugno 1881.
(3) Bardet, Traité élémentaire et pratique d'électricité médicale, Paris, 1884.

Esso è, come voi vedete, un vero sifone gastrico, nel quale, per un ingegnoso meccanismo, si può fare penetrare un elettrode costituito da un sottile nastro di argentana e terminato alla sua estremità inferiore con un' uliva di carbone di storta.
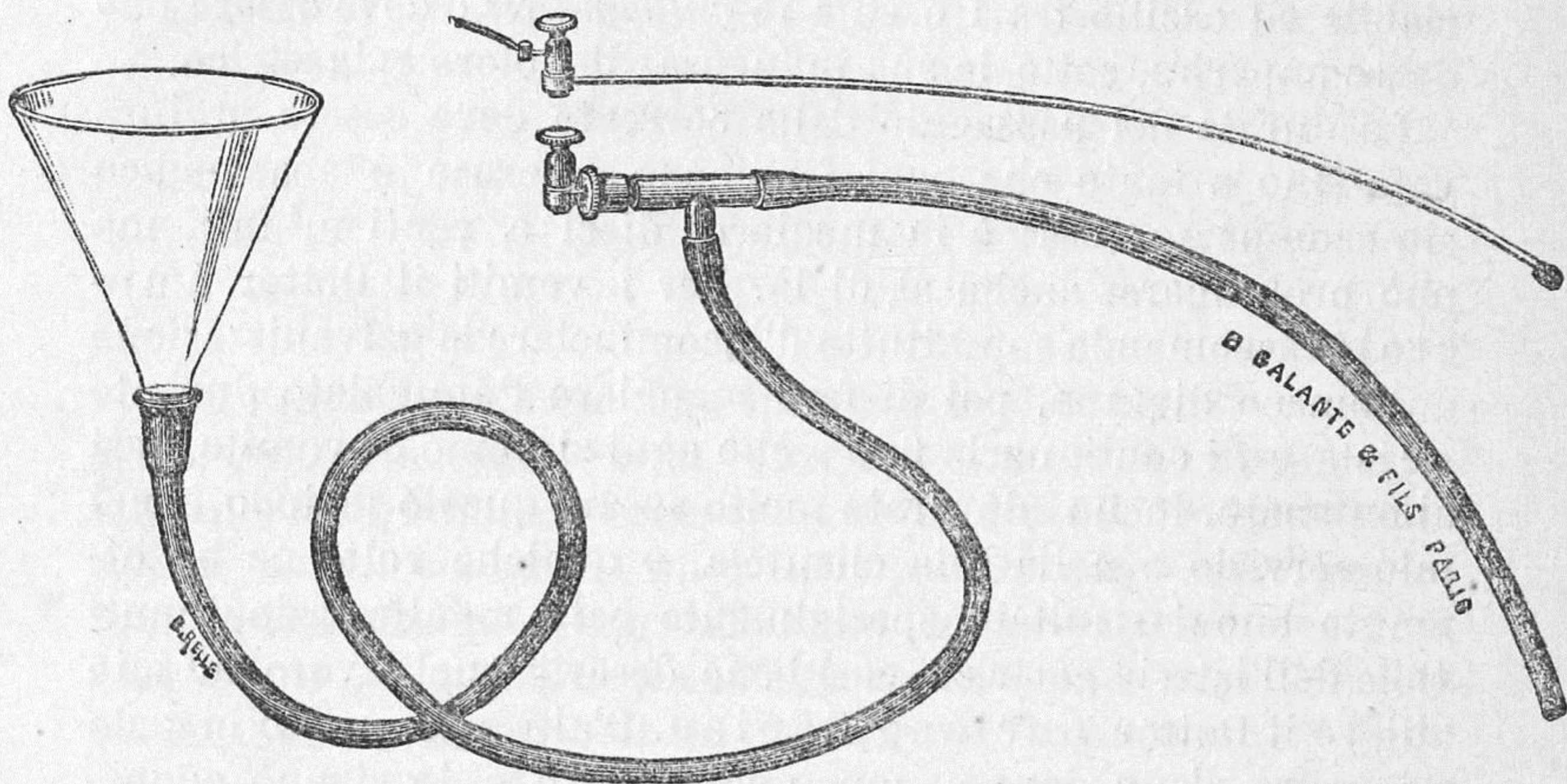
Fig. 1.

Quest' estremità inferiore non oltrepassa giammai l'estremità della sonda di caoutchouc, nè può venire in contatto colla mucosa dello stomaco. A mostrarvi la pratica della galvanizzazione diretta, voglio farne l'applicazione alla vostra presenza (1).

S' introduce dapprima il sifone senza l'elettrode, quindi arrivato nello stomaco, si fa penetrare il punteruolo. Si riempie allora lo stomaco di acqua ed infine si situa uno degli elettrodi o nella mano o sopra la regione epigastrica dell'ammalato, mentre si fissa l'altro all'estremità superiore del punteruolo. — Riguardo alla corrente, della quale voi potete servirvi in questi casi, essa varia secondo le indicazioni che avete da soddisfare ; se si tratta di dilatazione dello stomaco e si vuole stimolare le contrazioni della tunica muscolare, fa d'uopo introdurre in esso l' elettrode negativo ed adoperare la corrente galvanica a lente interruzioni, per regolare le quali impieghiamo, come voi potete vedere, un metronomo costruito a tale scopo da Gaiffe. Se si deve, al contrario, combattere

(1) Bardet, De la galvanisation directe de l' éstomac (Bull. de thér. 1884, t. CVI, p. 529).

i vomiti, bisogna introdurre nello stomaco l'elettrode positivo e non adoperare che correnti continue.

Però, sia che si adoperino correnti positive o correnti negative, è sempre coll' intermezzo dell' acqua contenuta nello stomaco, che si esegue la elettrizzazione delle pareti di esso. Quanto all'intensità della corrente, essa varia da 15 a 25 *milliampéres*. Voi avete potuto vedere i beneficii che si sono ricavati dalla galvanizzazione diretta dello stomaco in alcuni casi d'ectasia gastrica o di vomiti nervosi. Ma evvi una affezione, nella quale i risultati ottenuti coll' elettricità sono ancora più rimarchevoli e più positivi; essa è l'occlusione intestinale.

Applicazione dell'elettricità all' occlusione intestinale.

L'elettricità, applicata per la prima volta da Leroy d' Etiolles nel 1826 sotto forma di faradizzazione, aveva dato alcuni successi nella cura dello strozzamento interno, ed io voglio segnalarvi con ogni particolarità i buoni risultati ottenuti in quest'ospedale dal nostro collega il D.r Bucquoy (1); ma è il Dottor Boudet (2) di Parigi, che, in questi ultimi tempi, ha stabilito le basi metodiche di quest'applicazione dell'elettricità.

Egli impiega la galvanizzazione e si serve d' un eccitatore rettale, che io espongo alla vostra osservazione (vedi fig. 2.)

S M T
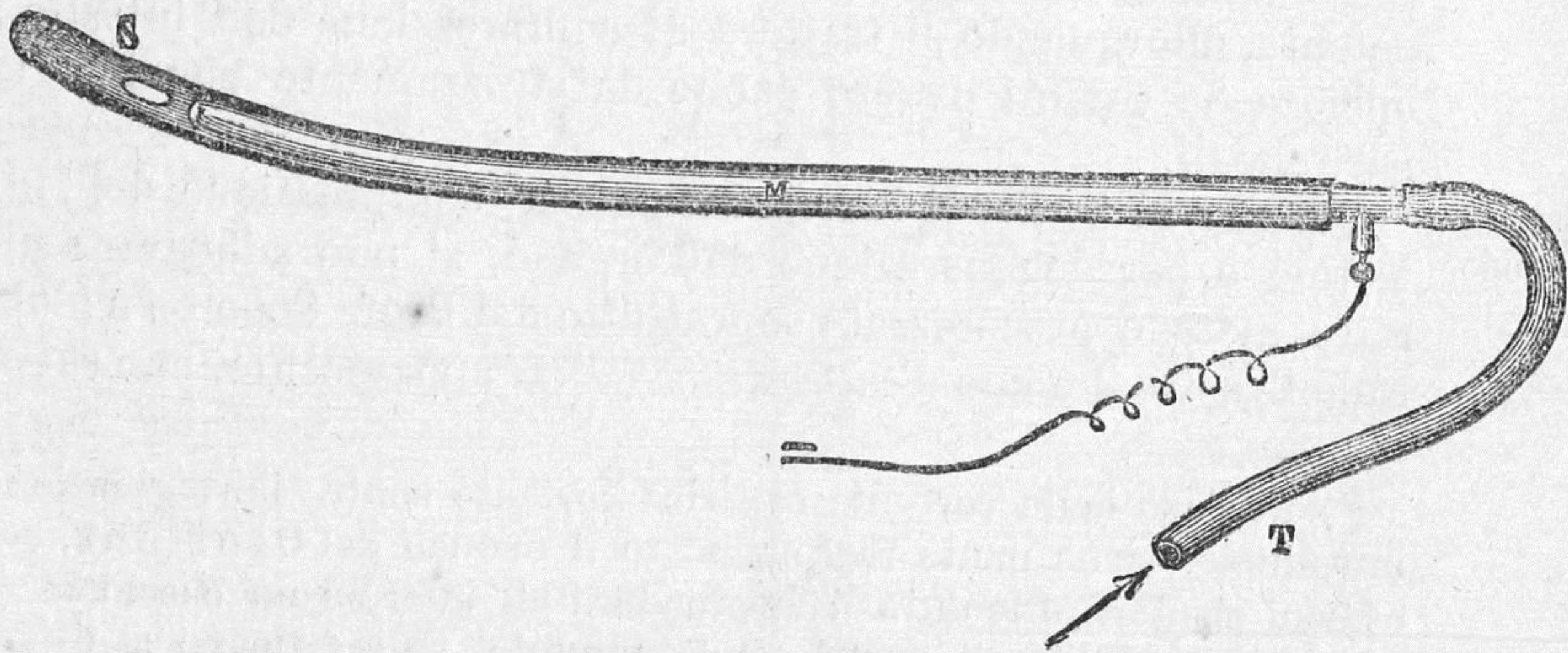
Fig. 2.

nel quale l' elettrode non può giammai essere in comunicazione diretta colla mucosa del retto. È la corrente negativa che

(1) Bucquoy, Considérations pratiques sur le traitement de l'invagination intestinale (Journal de thérapeutique de Gubler, 1878).

(2) Boudet de Pàris, Sur deux cas d'occlusion intestinale traités et guéris par l'électricité.

si deve introdurre nell' intestino; la corrente positiva invece deve essere situata sulla parete addominale; le correnti debbono essere di debole intensità e non oltrepassare i 10 a 15 *milliampéres*. Bisogna aver cura di tratto in tratto, d'interrompere la corrente premendo sull' interruttore, del quale sono muniti tutti gli apparecchi a corrente continua. Quanto alla durata delle sedute, esse debbono essere variabili e si debbono rinnovare tre o quattro volte al giorno, secondo i bisogni, e fare sedute di venti a trenta minuti ed anche dippiù (*).

Il Dottor Bardet ha modificato l'eccitatore rettale e, basandosi sui buoni risultati, ch'io avevo ottenuti in taluni casi di strozzamento intestinale coll'uso del tubo di Debove, ha utilizzato per la galvanizzazione dell'intestino lo stesso apparecchio, ch'ei adoperava nella galvanizzazione dello stomaco. Vi presento questo eccitatore rettale, (vedi fig. 3.) affinchè voi possiate comprenderne facilmente il meccanismo. Una saccoccia ad aria, situata lungo il tubo, permette di mantenerlo solidamente nel retto.

È soprattutto nei casi di strozzamento dell'ileo o di volvulo, ovvero ancora nei pseudo-strozzamenti seguiti a paralisia delle fibre muscolari dell' intestino, che l' elettricità vi darà i migliori risultati, mentre ch' essa si mostrerà assolutamente impotente, allorquando si tratterà di compressione dell' intestino operata da tumori ovvero anche da strozzamento per briglie peritoneali.

Entero-clismo.

Quando si tratta di strozzamenti per compressione dell' intestino o per degenerazione dell'organo, si può adoperare un altro metodo preconizzato soprattutto dal Prof. Cantani (da Napoli) sotto il nome d'*enteroclismo* (**). L' apparecchio, che serve

---

(*) Nell'uso della corrente elettrica costante contro l'invaginazione intestinale, viene molto raccomandato il metodo del Clemens, per i buoni risultati ottenuti. Si fa prendere all' infermo un cucchiaio di mercurio metallico, il quale, com'è naturale, va a fermarsi al di sopra del punto dove esiste l'ostacolo; dopo qualche tempo si applica la corrente costante sull'addome, la quale, essendo il mercurio buon conduttore dell' elettrico, desta in quella sezione dell' intestino dove si è fermato il mercurio e dove naturalmente esiste l' invaginazione, energiche contrazioni intestinali in modo da riuscire a ridurre la porzione dell'intestino invaginata. *G. Traversa*

(**) Quasi nello stesso tempo in cui il Kussmaul di Friburgo adoperava la pompa gastrica nella cura del catarro cronico e della dilatazione dello stomaco, il Prof. Cantani a Napoli ebbe la felice idea

a praticare l'enteroclismo, è molto semplice e consiste in un serbatoio munito d' un rubinetto, che comunica con un tubo
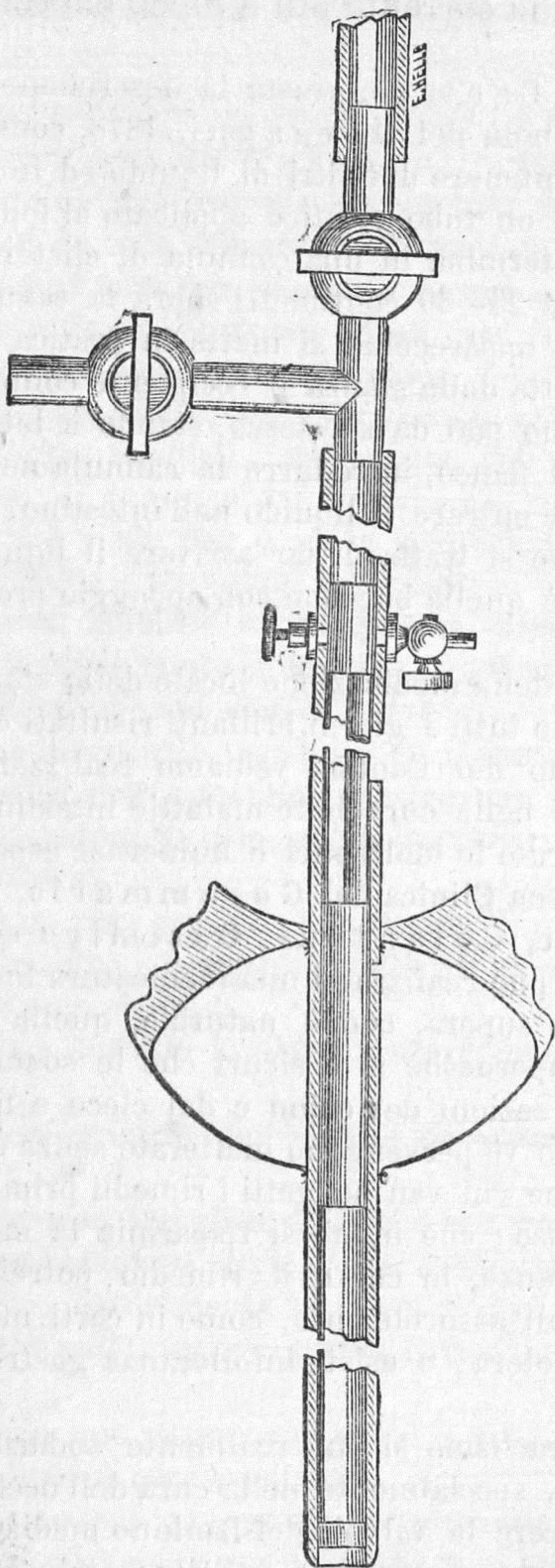
Fig. 3.

---

di applicare con l' enteroclismo una legge fisica alle irrigazioni intestinali, recando con tale pratica ormai divenuta di uso popolare per gl' importanti ed incessanti vantaggi che giornalmente se ne ottengono nella cura di molte malattie intestinali, un grande servigio alla scienza ed agl'infermi.

di caoutchouc fornito d'una cannula che si fa penetrare nell'intestino, e, secondo l'altezza alla quale si situa il recipiente, si ha nell'intestino una corrente più o meno energica. Cantani

---

L'enteroclismo del Cantani, giusta la descrizione dataci dall'Illustre Clinico in una nota del Morgagni, 1878, consiste « in un recipiente capace di contenere due litri di liquido ed in circostanze speciali anche più, con un tubo elastico applicato al fondo e lungo 3—4 metri; questo tubo termina in una cannula di clistere di caoutchouc vulcanizzato, e circa 23—30 centimetri sopra la cannula è munito di un rubinetto. Quest' apparecchio si mette in pratica fissando con un chiodo sotto la soffitta della stanza il recipiente contenente il liquido da usarsi. L'individuo può da sè stesso, stando a letto, ed anche supino, o giacente sul fianco, introdurre la cannula nel retto ed aprire il rubinetto per fare entrare il liquido nell'intestino. La migliore posizione però, là dove si tratta di far arrivare il liquido fino al cieco od entro il tenue, è quella boccone con appoggio prevalente sul fianco destro ».

Come per mezzo della medicazione locale dello stomaco si sono ottenuti e si ottengono tutti i giorni brillanti risultati curativi, così mediante l' enteroclismo del Cantani vediamo realizzarsi risultati terapeutici soddisfacenti nella cura delle malattie intestinali, siccome han chiaramente dimostrato le molteplici e numerose esperienze del Cantani stesso nella sua Clinica del Gesummaria, del Paolucci, Perli, Caporali, Colantoni, Casimiro ecc. Infatti è coll'enteroclismo, che può realizzarsi una medicatura locale delle lesioni intestinali, la quale supera, com'è naturale, quella che si fa per la via della bocca; imperocchè si è sicuri che le sostanze medicamentose arrivino nelle sezioni del colon e del cieco e financo nel tenue, se occorre; che esse vi pervengono inalterate senza subire quelle trasformazioni chimiche cui van soggetti i rimedii prima di potere agire sul processo morboso; che infine si risparmia la mucosa gastrica in tutte quelle circostanze, in cui o il rimedio potrebbe irritarla o lo stomaco si rifiuta all' assorbimento, come in certi momenti dell' infezione tifica e del colera, o esiste intolleranza gastrica accompagnata da vomiti.

Inoltre coll' enteroclismo si può realmente soddisfare ad una indicazione importante, specialmente nella cura dell'occlusione intestinale, cioè si può vincere la valvola del Bauhino mediante una pressione sufficiente a superarla e spingerla nell' ileo: tale scopo si consegue facilmente, facendo scendere il liquido del recipiente da *un'altezza più considerevole ed in quantità maggiore di quella che basti ad allargare il colon ed il cieco.* I vomiti di olio o di altro liquido amministrato, osservati nella pratica dell' enteroclismo, sono la più eloquente dimostrazione di questa verità: tale via ascendente il liquido, introdotto, percorre e perchè spinto dalla pressione e perchè provoca il moto antiperistaltico dell'intestino.

ha sostenuto che si poteva così fare penetrare talune sostanze, fra cui l'olio, non solamente nel grosso intestino, ma financo nell'intestino tenue, e ciò al punto che gli ammalati

---

In quanto alla scelta del liquido da usarsi, il Prof. Cantani così scrive nella cennata nota del Morgagni: « Secondo le indicazioni « del caso, il liquido può essere rappresentato da *semplice acqua* fre-« sca o tiepida, o da una soluzione concentrata o meglio *satura di* « *sale* con sapone ed olio (per clisteri purganti e rivellenti energici), « o da solo olio o da un'*emulsione oleosa* (per clisteri purganti e le-« nitivi), o da *acqua gommata* (per clisteri lenitivi), o da *acqua con* « *acido tannico* o con *allume*, ecc. (per clisteri astringenti) ».

Le malattie, contro le quali l'indicazione dell'enteroclismo è ritenuta utile e piena di successo dal Cantani, sono:

1.° Coprostasi del cieco con o senza ulcerazioni, con o senza peritiflite o tiflo-peritonite (irrigazioni con olio).

2.° I tumori fecali stabiliti in sacchi per dilatazione parziale dell'intestino in qualunque punto si trovino, e siano o no accompagnati da peritoniti (irrigazioni con olio).

3.° L'occlusione intestinale costituita da materiali fecali induriti anche se vi ha stenosi dell'intestino (prescrizione dei purganti e drastici od usare irrigazioni di olio, senza lasciarsi imporre dall'enorme dilatazione del ventre).

4.° La stitichezza per paralisi intestinale da imbibizione sierosa nella peritonite (bandire i purganti, anche gli oleosi ed il calomelano, ed usare le irrigazioni di olio).

5.° La dissenteria durante lo stato acuto e progressivo (irrigazioni lenitive).

6.° Le ulcerazioni croniche del colon e del cieco (irrigazioni astringenti).

7.° Il catarro cronico semplice del cieco con diarrea diventata cronica, o con entero-blenorrea (irrigazione astringente progressiva).

8.° Le emorragie, specialmente là dove si può essere sicuri della sede dell'emorragia nell'intestino grasso (irrigazioni astringenti emostatiche).

9.° L'enteroclismo può essere adoperato a scopo revulsivo, derivativo, come nelle lesioni cerebro-spinali.

10.° L'enteroclismo può adoperarsi per alimentare e dissetare l'organismo in caso di disfagia e per disinfettare gl'intestini nella dissenteria infettiva, tifo, colera ecc. ecc.

Nell'ultima epidemia colerica (1884) a Napoli si adoperò largamente, dietro i consigli del Cantani, l'enteroclisi tannica calda, la quale, non ostante gli avversari sistematici, ebbe un tale successo da divenire un vero « rimedio popolare ». Ed a proposito dell'indicazione razionale dell'enteroclisi nel colera così scrive il Cantani nella sua dotta memoria pubblicata nel Morgagni 1885 (fascicolo giugno e

hanno potuto vomitare l'olio introdotto per il retto. Egli ha applicato questo metodo non solamente nel trattamento dello strozzamento, ma ancora a tutte le affezioni della mucosa intestinale, e De Dominicis, Paolucci, Pera, Perli e più recentemente Muselli (da Bordeaux) (1) hanno mostrato tutti i vantaggi di questa medicatura. Io ho perfezionato il metodo mostrando, che il migliore enteroclismo era il tubo di Debove, il quale, mediante la sua flessibilità congiunta alla rigidità, può penetrare molto alto nell'intestino; d'altra parte, per aiuto del sifone, voi potete, elevando ed abbassando l'imbuto, far variare a volontà l'intensità della corrente. S'intende, che in questi casi dovete richiedere un tubo, di cui l'estremità inferiore non sia provvista che d'una sola apertura relativamente piccola, in modo da aumentare la forza del getto. Io ho potuto così, con questo mezzo, lottare con vantaggio nei casi di compressione dell'intestino fatta da tumori addominali ovvero nelle degenerazioni di esso. Voi inoltre potrete anche ricavare molto buon profitto dall'uso dei clisteri alimentari.

---

luglio): « Contro lo sviluppo delle ptomaine medesime nell'accumulato materiale fecale entro gl'intestini, la sola *enteroclisi di grandi quantità di liquido* può considerarsi come un mezzo razionale, diretto a promuovere l'eliminazione dall'intestino delle masse fermentanti e ptomainifere, ed a diminuire quindi od anche sospendere l'ulteriore assorbimento di queste velenose ptomaine. Ed è ancora chiaro, che in questo caso l'enteroclisi di liquidi avvalorati di sostanze desinfettanti antifermentative ed antidotarie, sarebbe l'unico mezzo ragionevole per deprimere l'attività vegetativa e quindi di fermento dei bacilli allogati nel contenuto intestinale, e di sospendere quindi la fermentazione ed ulteriore produzione di ptomaine — come pure l'unico mezzo di rendere possibilmente innocue le ptomaine, alterandole, distruggendole, o trasformandole in combinazioni meno facilmente assorbibili o meno velenose ».

Riguardo alla preferenza poi, che il Dujardin vorrebbe dare al tubo di Debove, io non posso essere di quest'avviso; prima perchè molte volte, nei casi di forte meteorismo addominale riesce impossibile di farlo penetrare molto alto nell'intestino, secondariamente poi perché l'enteroclismo soddisfa benissimo a tale condizione voluta dal Dujardin, e pruova ne sia la proprietà ch'esso ha di determinare l'arrivo del liquido iniettato fin nello stomaco, in modo da constatare la fuoriuscita di questo per la via della bocca. *G. Traversa*

(1) Muselli, De l'entéroclisme (Gazette médicale de Bordeaux, 1883).

Clisteri alimentari.

La quistione dei clisteri alimentari è oggidì completamente risoluta. Noi sappiamo in una maniera precisa, per gli esperimenti d'Albertoni, di Garland, di Marchwald, di Czerny e Latschenberger, che il grosso intestino e la sua estremità inferiore sono dotati di proprietà digestive e che non operano se non una parte di assorbimento, e le recenti esperienze di Goldschmidt non modificano punto questa maniera di vedere. Bisogna dunque, come io ho dimostrato e come il mio allievo Chevalier (1) ha indicato nella sua tesi, che i clisteri, per essere nutritivi, contengano sostanze peptonizzate, e quivi presentasi una delle applicazioni più utili dei peptoni.

Al congresso internazionale di medicina, che erasi tenuto ad Amsterdam, io avevo potuto osservare la fabbricazione industriale dei peptoni, i quali, grazie ai lavori di Sanders, erano adoperati abitualmente in questo paese. Al mio ritorno, sotto le mie indicazioni, M. Catillon ne intraprese la fabbricazione la quale oggi si è generalizzata.

Questi peptoni si presentano nel commercio in due stati; solido e liquido; voi dovete, nella grande maggioranza dei casi, preferire i peptoni secchi ai peptoni liquidi; infine, secondo il metodo di fabbricazione essi sono acidi o neutri. Ma per quanto perfezionati sieno stati questi processi di fabbricazione, i peptoni non perdono mai il gusto di colla forte, che li rende sgradevoli a prendere per la bocca e, dopo l'apparizione delle polveri di carne, il loro uso per lo stomaco è quasi completamente abolito: essi ci rendono, al contrario, immensi servigi nell'alimentazione per il retto.

Bisogna portare questi clisteri nell'intestino alla maggiore altezza possibile, ed è quivi che il tubo di Debove o gli istrumenti enteroclissori possono renderci buoni servigi. Questi clisteri debbono essere sorvegliati e si deve sempre avere cura di pulire il retto con un grande clistere d'acqua prima dell'introduzione del clistere nutritivo: eccovi la loro composizione:

In un bicchiere di latte aggiungete le sostanze seguenti: 1° un tuorlo d'uovo; 2° due cucchiai da pranzo di peptoni secchi; 3° 5 goccie di laudano; 4° se i peptoni sono acidi, aggiungete al clistere 50 centigrammi di bicarbonato di soda; se avete dei peptoni liquidi, fa d'uopo impiegarne due cucchiai da bocca. Amministrate un clistere la sera, ed un altro il mattino.

---

(1) Chevalier, De l'alimentation par le rectum, Thèse de doctorat, 1879.

Grazie a questi clisteri si può sostenere, come hanno dimostrato Catillon e Daremberg, la nutrizione fino a dei mesi, a condizione però che non si sviluppi sotto la loro influenza una irritazione del retto. Io non posso o signori, non raccomandarvi la formula di questi clisteri; essa è la sola che possa permettervi di mantenere la nutrizione per la via del retto (*).

Anestesia rettale.

Infine recentemente si è proposto di utilizzare le proprietà assorbenti della mucosa rettale, per praticare l'anestesia, ed è il Dottor Daniele Mollière (da Lyon) che ha proposto questo nuovo modo anestesico; egli rinnovò così un procedimento di già messo in uso nel 1847 da Pirogoff (da S. Pietroburgo) e che Simonin nel 1849 aveva per il primo applicato in Francia, nella clinica di Nancy.

Il procedimento dell'applicazione è dei più semplici. In un vase graduato mettete una certa quantità di etere; questo vase termina con un tubo di caoutchouc, della grossezza del dito piccolo che s'introduce nell'ano, e per sviluppare vapori di etere basta situare il vase in un bagno maria a 50 gradi.

Dacchè questo metodo d'anestesia è stato di nuovo preconizzato, noi lo vediamo sperimentato tanto in Francia quanto all'estero, con risultati variabili; gli uni affermano che è il miglior modo di anestesia chirurgica, gli altri invece pretendono che questo mezzo è spesso inefficace ed anche pericoloso. Io credo,

---

(*) L'enteroclismo del Cantani riesce anche un mezzo molto utile e facile per praticare l'alimentazione artificiale per la via del retto: e di recente il suddetto Professore con tale mezzo ha potuto alimentare un infermo per quattro settimane senza avere alcun inconveniente.

Il Leube poi, incoraggiato dalle osservazioni cliniche ed anche dai risultati sperimentali sugli animali, ha raccomandato i clisteri di succo di carne e pancreas, i quali avrebbero la proprietà di non irritare il retto e di essere facilmente ritenuti: inoltre le sostanze albuminoidi, contenute in tali clisteri nutritivi, vengono assorbite, siccome dimostra la quantità d' azoto che egli avrebbe trovato aumentata nell' urina: sicchè con tale trattamento un infermo può venire per lungo tempo alimentato, senza provare gli effetti dell'inanizione. Ecco la formola di questi clisteri: si tagliuzzano più sottilmente che sia possibile 150 grammi di carne e si mescolano con 50 grammi di pancreas di manzo o di maiale senza grasso, anche sottilmente triturato; e coll' aggiunta di 100 gmi. d'acqua tiepida si fa una poltiglia, che s'inietta nel retto, dopo di averlo prima ripulito con un clistere d'acqua semplice, amministrato mezz'ora od un'ora prima.

G. Traversa

senza potere per altro decidere questa quistione, dipendendo ben più dal dominio della clinica chirurgica che da quello della terapeutica medica, che l'anestesia per il retto presenterà sempre questo serio inconveniente, cioè che è difficile di potere apprezzare il potere assorbente della mucosa del grasso intestino e che, secondo le circostanze variabili, questo assorbimento può essere molto rapido ed allora molto attivo, o molto lento e quindi pressocchè nullo. Nel primo caso, l'assorbimento sarà troppo considerevole e potranno succedere accidenti, come quelli osservati dal Dottor Delore; nell'altro invece l'anestesia è incompleta, siccome è accaduto alla maggior parte dei chirurgi ed in particolar modo al dottor Follet (di Lille). Comunque sia, bisogna ricordarsi della possibilità dell' anestesia per il retto in certe operazioni e particolarmente in quelle che si praticano sulla faccia.

Hamamelis virginica.

Mi resta, per terminare questa breve conferenza, dirvi alcune parole su di un medicamento molto vantato in America ed in Inghilterra per la cura degli emorroidi, cioè dell'*hamamelis virginica.*

Da tempo immemorabile, le popolazioni indiane degli Stati Uniti si servono d'un arbusto che cresce in abbondanza nei terreni paludosi che esistono lungo il Mississipì, ed al quale si è dato il nome di *nocciuolo della strega*, servendo i giovani germogli di questa pianta da bacchette magiche per scoprire l'acqua e le miniere di oro e di argento. Quest'arbusto appartiene ad una famiglia vegetale, alla quale si è dato il nome d'hamamelidée perchè porta nel medesimo tempo fiori e frutta (ἁμά, nel medesimo tempo, e μῆλον, frutto; questa è l'*hamamelis virginica.*

Le prime notizie sull'*hamamelis* si trovano nel Dizionario di Merat e Delens, pubblicato nel 1831; prima di questi autori nel 1736 Bollinson avrebbe introdotto questa pianta in Europa. Questi fatti erano dimenticati, poichè è solamente in questi ultimi anni che noi vediamo studiare l'azione terapeutica di questa pianta, soprattutto dai medici omiopatici, i quali ne vantano le proprietà curative.

È così che Hughes nel 1874, Hale nel 1879 descrivono l'azione emostatica e calmante dell'*hamamelis.* In Francia il Dottor Serrand nel 1881 ed il Dottor Tison nel 1883 hanno richiamato l'attenzione su di essa; io debbo ancora segnalarvi un recente lavoro su questo argomento pubblicato nel Belgio dal Dottor Van der Espt. Uno dei nostri allievi il Dottor

Guy (1) ha inoltre consacrato la sua tesi inaugurale allo studio di questa pianta, e voi troverete in questo pregevole lavoro il risultato delle ricerche, che noi abbiamo intrapreso e nella clinica e nel laboratorio.

Per quanto minuziose siano state le nostre ricerche, non ci è stato possibile di trovare un alcaloide in questa pianta, e malgrado i tentativi ripetuti dal nostro allievo sig. Mougin, queste ricerche sono rimaste infruttuose; la pianta parrebbe non contenere che tannino, un olio essenziale, una materia resinosa e diverse sostanze estrattive.

Quanto alle preparazioni farmaceutiche, la più diffusa in America ed in Inghilterra è quella conosciuta sotto il nome di estratto fluido d'*hamamele* che vien descritta anche sotto il nome *Pound's extract* o di *Hazeline*, quest'ultima denominazione provvenendo dal nome inglese di nocciuola della strega *Witch-Hazel*. Quest'estratto fluido, riassumendo, non è che un idro-alcoolato, il quale ha un odore forte e sgradevole; quindi, quando gli ammalati proveranno troppo disgusto nel berlo, potrete impiegare la pozione seguente:

Estratto fluido d'hamamelis . . . . } Sciroppo di scorze d'arancio amaro. }	ana gmi. 50
Tintura di naviglia	gocce 20

a prendersi a cucchiaiate da caffè.

Noi ci serviamo, soprattutto in Francia, della tintura alcoolica di foglie e di scorze d'*hamamelis*, che si dà alla dose di 20 centigrammi ad 1 grammo per giorno in più volte. Infine Petit ha fatto lo estratto secco, del quale voi potete fare delle pillole di 10 centigrammi. Per l'uso esterno si può adoperare le pomate o le lozioni fatte colle diverse preparazioni che vi ho testè segnalato.

Quanto alle dosi, esse possono essere considerevoli; giammai, infatti, nelle esperienze sugli animali, qualunque sia la dose amministrata, noi abbiamo ottenuto alcun effetto tossico, io dirò anche alcuna azione fisiologica. Era importante, in effetto, di sapere, se questa *hamamelis*, alla quale si attribuivano proprietà sì attive sulla circolazione ed in particolar modo sulle vene, manifestava questa azione sugli animali. Noi non abbiamo, a questo riguardo, osservato nulla; io debbo per altro segnalarvi, dal

(1) Guy, Recherches sur les propriétés thérapeutiques et physiologiques de l'hamamelis virginica (Thèse de Paris, 1884).

punto di vista dell'azione tossica, gli accidenti cerebrali che il Dottor Campardon avrebbe osservato in seguito all' uso dell'*hamamelis*. Ciò sarà stato un fatto di coincidenza, poichè giammai in America, ove si fa grande abuso di *Pound's extract*, sono stati osservati simili sintomi.

Ho adoperato, siccome hanno consigliato gli Americani, l'*hamamelis* nella cura degli emorroidi e delle varici; per gli emorroidi ho ottenuto, in alcuni casi, un'azione molto marcata e che è soprattutto consistita nella diminuzione di essi e nella scomparsa della sensazione di peso doloroso che li accompagna. La dose, che ho amministrata, era un cucchiaio da caffè di estratto fluido cinque volte per giorno, o dieci goccie di tintura ripetute tre a quattro volte al giorno. Queste medesime dosi non hanno prodotto nulla nel trattamento delle varici, e, che che ne abbia detto Massir, io credo che l'*hamamelis* è assolutamente inefficace in simili affezioni.

Finalmente debbo ricordarvi, che Serrand ha impiegato localmente le preparazioni di *hamamelis* nei casi di affezioni congestive del laringe e del faringe. Riassumendo, questa sostanza, come voi vedete, è un medicamento ben poco attivo, ma che potrete utilizzare nei casi d'emorroidi soprattutto complicati da dolori.

Mi resterà, per completare ciò che si appartiene alle nuove medicazioni gastro-intestinali, di parlarvi della medicazione intestinale antisettica, ma l'è un argomento che richiede un grande sviluppo ed al quale mi propongo dedicare la prossima conferenza.

LEZIONE QUINTA

SULLA MEDICAZIONE INTESTINALE ANTISETTICA

Signori,

Da lungo tempo si sospettava che il contenuto dell'intestino e le materie fecali potessero esercitare, in un certo numero di morbi infettivi, un'influenza preponderante, e quest'idea era soprattutto sostenuta a proposito della febbre tifoidea, poichè si ammetteva nelle deiezioni alvine l'esistenza del virus contagioso della malattia; ma la scoperta degli alcali della putrefazione da una parte, e le ricerche dei microrganismi dall'altra, hanno permesso di rischiarare vieppiù questa quistione e di stabilire su basi scientifiche una medicazione intestinale antisettica.

Prima d'incominciare a parlarvi delle sostanze a tale medicazione adibite, debbo un poco lungamente intrattenervi sull'esame delle materie contenute nell'intestino, dal punto di vista della putridità e sulle esperienze fisiologiche, che sono state a questo riguardo instituite.

Fermentazioni intestinali.

Tre ordini di corpi attestano le fermentazioni putride, che subiscono le materie contenute nell'intestino; e sono i microrganismi, gli alcali cadaverici, ed infine taluni prodotti speciali, come l'indol, lo sckatol, che provvengono dalle modificazioni subite dalle sostanze albuminoidi. Esaminiamo ciascuno di questi corpi.

Microrganismi intestinali.

Come fa giustamente osservare Netter nella sua pregevole rivista su i veleni chimici che produce l'organismo, è a Leuwenhœck (1) che bisogna far risalire la scoperta dei microrganismi contenuti nelle materie fecali; egli vi osservò la presenza di piccoli animalucci analoghi alle anguillette dell'aceto,

---

(1) Netter, Des poisons chimiques qui apparaissent dans les matières organiques en voie de décomposition et des maladies qu'ils peuvent provoquer (Arch. gén. de méd., 1884).

ma di dimensione infinitamente più piccoli, che si agitavano in queste materie. Dipoi questi organismi sono stati classificati, e si è potuto così descriverne un grande numero, di ogni varietà e di ogni specie. Essi hanno parecchie origini, provengono dalle sostanze alimentari, che ne racchiudono una prodigiosa quantità, ed anche dall'aria che respiriamo, la quale contiene, come hanno dimostrato le interessanti ricerche di Miquel, quantità immensa di microbi.

L'aria, mi direte voi, non penetra nell'intestino; questo è vero, ma essa si spolverizza attraverso le anfrattuosità delle fosse nasali e del faringe, ed i microrganismi, in questi punti ritenuti dalle secrezioni della mucosa, pervengono in seguito nel tubo digestivo. È così che si spiega, da canto mio, la diarrea con tanta frequenza provocata dal soggiorno prolungato nelle sale d'autopsia o negli anfiteatri di dissezione. Miquel ci ha mostrato, infatti, che il numero dei microbi aumentava di molto secondo i siti, e che tra l'aria che si respira dall'alto del Pantheon e quella delle nostre sale di ospedale, evvi una differenza considerevole riguardo al numero dei microrganismi.

Ai microbi introdotti coll'alimentazione, a quelli, che provvengono dal pulviscolo dell' aria respirata, fa d' uopo aggiungere altri che si sviluppano nel tubo digestivo medesimo, ed a questo riguardo voglio citarvi l'importante esperienza di Miquel. Questi, ricercando, con tutti i rigori dei processi di cultura impiegati da Pasteur, quali fossero i punti dell'organismo che potessero determinare nei brodi di cultura uno sviluppo di batterii, ha dimostrato che si poteva prevedere come soltanto il pulmone ed il tubo digestivo fossero gli organi capaci di alimentare cotale sviluppo. Riguardo al tubo digestivo, l'attività di cultura è tanto maggiore quanto più si allontana dallo stomaco e si avvicina all' ano. Così dunque, dopo quanto è stato detto, è manifesto che allo stato fisiologico e patologico le materie fecali ed il contenuto dell'intestino racchiudono una grande quantità di protorganismi.

Passiamo adesso agli alcaloidi della putrefazione.

Alcaloidi della putrefazione.

Voi sapete che, dietro le ricerche di Selmi avvenute nel 1872, si dà il nome di *ptomaine* agli alcaloidi ricavati dai cadaveri in putrefazione. Esse ritrovansi in gran numero nelle materie fecali, e fa d'uopo fermarci qualche istante a parlarne sia per la loro origine sia per l'azione che esercitano nell'economia animale.

L'idea, concepita da Selmi, di attribuire alla putrefazione il

prodotto delle *ptomaine*, da lui osservate, non è assolutamente esatto; sembra invece dimostrato che possano prodursi alcaloidi anche all'infuori di un processo di putrefazione: le esperienze del Prof. A. Gauthier sono su tale argomento abbastanza chiare. Prima di Selmi, Gauthier aveva già dimostrato che gli alcaloidi possano provvenire dalle modificazioni che subiscono le sostanze albuminoidi al di fuori della putrefazione; in tal modo, elevando a regola generale questo fatto, egli crede che questi alcaloidi di origine animale rappresentino uno dei prodotti fisiologici della cellula umana; come dalla cellula vegetale si hanno alcaloidi quale la chinina, la stricnina ecc., così anche dalla cellula organica si avrebbero alcaloidi, ai quali Gauthier dà il nome di *leucomaine*.

Inoltre Tanret fin dal 1882 avea messo in luce questo punto importante che dà intieramente ragione all'idea di Gauthier; cioè che il maggior numero dei peptoni presentano le reazioni degli alcaloidi. Briescer ha completato queste ricerche, estraendo un alcaloide direttamente dall'azione del succo gastrico sulla fibrina. In ultimo, non dimentichiamo che si è sostenuto, potere i microrganismi produrre alcaloidi variabili secondo le specie dei microbi osservati.

Riassumendo dunque, è manifesto che le materie fecali racchiudono alcaloidi organici di quadrupla origine: possono cioè risultare o dalla putrefazione di sostanze albuminoidi assorbite; o, secondo la teoria di Gauthier, dall'eliminazione di alcaloidi forniti dall'organismo vivo; ovvero possono esser l'effetto dell'azione del succo gastrico sulla fibrina, secondo gli esperimenti di Tanret; o finalmente prodursi per la presenza di microrganismi, che noi abbiamo visto esistere in sì gran numero nel tubo digestivo.

Noi conosciamo, in seguito ad esperienze fisiologiche precise, l'azione di queste ptomaine o leucomaine; sappiamo ch'esse determinano nell'organismo vivente sintomi del tutto analoghi a quelli che produce la muscarina. Esse sono veri veleni del cuore, e negli animali, ai quali si amministrano, veggonsi sviluppare disturbi convulsivi e modificazioni pupillari.

Vi ho detto che nelle materie intestinali esistono prodotti derivati dalla fermentazione: la leucina, la tirosina, la stercorina, l'escretina, l'indol, lo sckatol, il fenolo ecc. Siccome ha ben dimostrato Kûhne, i primi tra questi corpi, cioè la tirosina e la leucina, possono prodursi fuori la putrefazione mercè uno dei fermenti del succo pancreatico (la tripsina). Ora se la stercorina

ed i suoi derivati hanno la loro origine nelle modificazioni subite dalla bile, l'indol, il fenolo e lo sckatol risultano invece dalle sostanze azotate introdotte nell'intestino.

Stercoremia.

Come voi dunque vedete, o signori, sembra stabilito su dati scientifici non dubbii, che il contenuto intestinale, allo stato fisiologico, racchiude microrganismi, alcaloidi organici, e tutti i derivati che risultano dalla putrefazione delle sostanze albuminoidi.

Si è progredito anche dippiù, ed il Prof. Bouchard, che è stato uno dei primi ad attribuire a tutti questi fenomeni il loro vero valore semiologico, ha dimostrato che queste sostanze putride possano in certe circostanze non essere eliminate per le materie fecali, ma penetrare invece nell'organismo mercè il vasto campo di assorbimento della mucosa intestinale e determinare un maggiore o minore complesso sintomatico molto simile a quello che si osserva nelle svariate forme di uremia, ed al quale è stato dato il nome di *stercoremia*.

Da quanto è stato detto, possiamo concludere, che l'uomo, allo stato fisiologico, produce incessantemente veleni più o meno tossici, e che il suo stato di salute consiste nella loro rapida e regolare eliminazione per i differenti escretori dell'organismo, in particolar modo per i reni e per l'intestino e molto dippiù per il fegato, la cui funzione è di distrurre un certo numero di siffatti alcaloidi tossici. Ma se questo equilibrio per un accidente si altera, sia che il fegato non funzioni, sia che i glomeruli del rene si obliterino, sia che da parte dell'intestino avvenga un troppo rapido assorbimento, o per lo sfaldamento anormale del suo epitelio, o per la presenza di ulcere, sia infine che i fermenti digestivi non attenuino in un modo sufficiente la produzione dei fenomeni putridi, allora potrà avverarsi lo stato patologico, contro il quale noi saremmo costretti ad intervenire.

Humbert aveva già nel 1873 delineato nel suo lavoro l'importanza di queste setticemie intestinali, ma gli è a Bouchardat che si deve la riunione di tutti questi fatti in modo da ottenerne un nuovo complesso patologico.

Medicazione antisettica intestinale.

Il medico può e deve intervenire per combattere queste diarree infettive, raggiungendo lo scopo col servirsi di due ordini di medicamenti: gli uni impediscono alle fermentazioni putride di svilupparsi nel tubo digestivo e distruggono gli elementi tossici di già sviluppati; gli altri favoriscono l'eliminazione pronta e rapida di esse materie fuori dell'intestino. Esaminiamo ciascuna di queste indicazioni, e se mi permettete, cominciamo dall'ultima.

La indicazione di eliminare le materie tossiche, contenute nel tubo digestivo e di favorirne la fuoriuscita, è dovuta ai purganti. Io non penso tesservi qui l'istoria dei purganti, dei quali già mi sono lungamente occupato nelle mie lezioni di Clinica Terapeutica, alle quali a tal' uopo (1) vi rimando.

Medicazione purgativa.

Voglio farvi però rimarcare come le interessanti ricerche sulle fermentazioni putride dell'intestino, diano ragione alla medicatura tradizionale dei nostri padri. Sostituite difatti le parole, *materia peccans*, *umori atrabiliari* a quelle di microrganismi e di alcaloidi della putrefazione, comprenderete allora facilmente l'importanza che gli antichi annettevano a questo gruppo di medicamenti e conoscerete meglio il linguaggio dei medici al tempo di Molière, cui l'immortale comico ci ha tramandato in termini così precisi *nell'ammalato immaginario*.

Non è dunque per affrettarsi a scacciar fuori i cattivi umori di Orgon, che Fleurant impiegherebbe i numerosi apozemi prescritti da Purgon, ma bensì, come diremo oggi, gli elementi putridi che si sono sviluppati.

Il gruppo dei purganti, già tanto numeroso, in quest'ultimi tempi si è arricchito d'una sostanza, che noi abbiamo sperimentato in clinica e che sembra esercitare una reale efficacia; dessa è la *Cascara sagrada*, molto vantata in America, e nel lavoro del mio allievo, D.r Eymeri voi troverete i risultati da noi ottenuti (2).

Cascara sagrada.

La *Cascara sagrada* o più scientificamente il *rhamnus purshiana*, è un arbusto che cresce abbondantemente sulle coste del Pacifico nell'America del Nord; appartiene alla famiglia delle ramnacee, la quale somministra già alla medicina un purgante energico, il susino selvatico (ramnus catharticus), ed un arbusto molto diffuso nei nostri giardini, l'alaterna (*ramnus l'alaternus*).

Bundy nel 1878 descrisse tra i primi la sua azione purgativa, Landowski ce ne ha fatto conoscere in Francia le proprietà. La parte, di cui ci serviamo, è la scorza, la quale contiene differenti resine, cui essa deve gli effetti purgativi.

Questo medicamento si amministra in due modi; gli Americani fanno uso principalmente di un estratto fluido alla dose di 30 a 40 goccie. In Francia adoperiamo la polvere della scorza, che Limousin amministra a cartine di 25 centigrammi. Tale dose basta per provocare una scarica al giorno; allorquando è

---

(1) Dujardin-Beaumetz, Lezioni di Clinica Terapeutica, parte III, Trattamento delle malattie intestinali — Lezione su i purganti.

(2) Eymeri, La Cascara sagrada, (Thèse de Paris, 1884).

insufficiente, potrete prescrivere una cartina al mattino ed un'altra la sera. Buoni sono gli effetti purgativi in tal modo ottenuti; senza partecipare all'entusiasmo dei medici americani, credo che tal medicamento deve nella Terapeutica riporsi tra il podofillino ed il rabarbaro per combattere la costipazione abituale. Ho voluto parlarvi di questo nuovo purgante, poichè ce ne siamo serviti per le esperienze, alle quali avete assistito e che io ho desiderato riassumervi; adesso passo alla vera medicatura intestinale antisettica, cioè agli agenti medicamentosi, che possono modificare la putridità delle materie intestinali. Queste sostanze possono essere introdotte per due vie: o direttamente per l'intestino coll'aiuto dei clistieri o direttamente per la bocca.

Sostanze antisettiche intestinali.

Le sostanze antisettiche od asettiche, che per mezzo dei clisteri possiamo introdurre direttamente nell'intestino, sono poco numerose a causa dell'azione irritante e tossica, che molte fra esse possedono. Vi sono noti i danni che vengono dall'acido fenico, e, ad evitare simili inconvenienti, siamo costretti impiegare sostanze poco tossiche e meno irritanti, quali l'acido salicilico, sventuratamente poco solubile, l'acido borico ed il solfato di rame: ma in tali casi sembrano riuscire meglio i clisteri già da lungo tempo utilizzati da Bouchard, che consistono nel sospendere nell'acqua una certa quantità di polvere di carbone. A tal'uopo quella di pioppo, preparata secondo le indicazioni di Belloc, è superiore a tutte le altre, poichè forma coll'acqua una mescolanza quasi omogenea; metterete in sospensione due a tre cucchiai da tavola di questa polvere in 200 grammi di acqua e con tale miscela praticherete i clisteri all'infermo.

Clisteri antisettici.

I clisteri antisettici riescono per nulla tossici, laddove disinfettano perfettamente il contenuto del grosso intestino.

Quest'azione disinfettante, malauguratamente locale, è molto limitata; sicchè, quando si voglia seriamente praticare l'antisepsi intestinale, fa mestieri che la si compia su tutto l'ambito dell'intestino, utilizzando a tale scopo l'amministrazione dei medicamenti per la via della bocca.

Carbone.

Fra tutti i medicamenti, che si possono consigliare per raggiungere questo scopo, sonvene tre, sui quali desidero richiamare la vostra attenzione, cioè la polvere di carbone, il iodoformio e l'acqua solfo-carbonata. In questo caso la polvere di carbone, ottimo medicamento, offre tuttavia molti inconvenienti, imperocchè, per avere una sufficiente azione disinfettante, bisogna sia amministrata in quantità notevole; inoltre presenta l'inconveniente, ancora più serio, di non distruggere i germi viventi

contenuti nelle sostanze di evacuazione ventrale, che però sono rese inodore dall'azione del carbone suddetto.

Iodoformio.

Sotto l'aspetto della disinfezione, il jodoformio è molto più attivo; esso non solamente riesce disinfettante, ma ancora è un antisettico potente. Disgraziamente presenta l'inconveniente di essere un medicamento attivo ed irritante; ed ogni qualvolta ho adoperato od i granuli o le capsule di jodoformio sciolto nell'etere ed ho voluto prolungarne l'azione, ho sempre prodotto una rapida irritazione gastrica. Bouchard lo ha unito alla polvere di carbone nella proporzione di un grammo di esso, sciolto nell'etere con 100 grammi di carbone, e per accrescere il potere antisettico di questa miscela vi ha aggiunto la naftalina. Egli prescrive 10 a 20 grammi di questo carbone iodoformizzato. Tale miscuglio ha un valore asettico di alto grado, ma tiene l'inconveniente di essere disgustosissimo ed inoltre irritante. Laonde io preferisco l'uso dell'acqua solfo-carbonata, che voi mi vedete ogni giorno adoperare con tanto successo in Clinica.

Acqua solfo-carbonata.

Chiamo col nome di acqua solfo-carbonata la dissoluzione del solfuro di carbonio puro nell'acqua, ottenuta mediante l'agitazione di quello in questa. Con tale procedimento si ottiene un'acqua, che spande un forte odore di solfuro di carbonio, sulla quantità del quale, non si è per nulla d'accordo; infatti, mentre il Péligot fissa 4 grammi per litro, Chiandi-Bey invece dice che la quantità disciolta non oltrepasserebbe un grammo.

Essa non è sgradevole al gusto e dà alla bocca una sensazione di secchezza, che scompare mescolandola col latte o coll'acqua vinosa. Siccome l'acqua solfo-carbonata, lasciata in un vase, perde a poco a poco l'odore, il gusto e le proprietà a causa dell'evaporazione del solfuro di carbonio, così è sempre necessario, affinchè la soluzione serbi lo stesso titolo, che si lasci stare il solfuro di carbonio in contatto dell'acqua. Perciò prescriviamo la seguente soluzione:

Solfuro di carbonio	gmi.	25
Acqua	»	500
Essenza di menta	gocce	30

da mettersi in una bottiglia della capacità di 700 centimetri c.; agitate e lasciate riposare.

Di quest'acqua si diano otto a dieci cucchiaiate da tavola al giorno, avendo cura di mescere ogni cucchiaiata in mezzo bic-

chiere di acqua edulcorata o di latte; nello stesso tempo si raccomanderà all'infermo di rimpiazzare nella bottiglia l'acqua, a misura che questa si consuma.

Aggiungo, per metter fine a ciò che ha relazione con la preparazione farmaceutica, che il solfuro di carbonio è di modicissimo prezzo, quindi l'acqua solfo-carbonata verrebbe a costare appena qualche centesimo per litro: vi esporrò adesso le proprietà fisiologiche e terapeutiche di essa.

Azione tossica.

Si può affermare, in seguito ai lavori di Delpech il quale avea attribuito a questo medicamento un'azione tossica molto intensa, che il solfuro di carbonio era considerato un rimedio dannoso e capace di dare sviluppo a gravi accidenti da parte del sistema nervoso come la paralisia, la paraplesia e l'impotenza; i quali sintomi erano stati messi in dipendenza dell'azione di questo rimedio. Si erano fatti tentativi di applicarlo estérnamente nelle ferite di cattiva natura, ed il Dott. Guillamet ha sul proposito pubblicato un importante lavoro.

Per tali ragioni, prima di consigliare l'uso dell'acqua solfo-carbonata, ho fatto insieme col Dott. Sapelier, mio collaboratore, numerose ricerche sperimentali da una parte, e dall'altra un'inchiesta sullo stato di salute dei numerosi operai adibiti nelle industrie, nelle quali si maneggia il solfuro di carbonio. Non posso oggi entrare nei particolari di queste ricerche e nei risultati delle mie inchieste; mi limito ad esporvene un rapido riassunto.

L'acqua solfo-carbonata e nell'uomo e negli animali non riesce mai tossica. Per lo spazio di parecchi mesi la ho dato come unica bevanda ai cani, senza che si sia verificato alcun inconveniente; la ho somministrato ad ammalati alla dose di 500 gmi. per giorno senza che la loro salute ne abbia sofferto pregiudizio alcuno: in ultimo la ho amministrato per le vene ai cani ed ai conigli, e similmente non si è prodotto verun accidente tossico.

Riguardo al solfuro di carbonio puro, esso dà vapori incompatibili con la vita, e quindi, se sono troppo abbondanti, inducono la morte dell'animale in esperimento. Tuttavia negli operai, impiegati all'industria del solfuro di carbonio, questi fenomeni sono a male pena apprezzabili. Oggi vi ha un'industria, nella quale si maneggiano dosi colossali di esso, quasi 600 milioni di chilogrammi per anno; essa consiste nelle fabbriche di olio, dove, per mezzo del solfuro di carbonio, ricavano dalle focacce di ulive le sostanze grasse contenutevi.

I due mila operai, impiegati nelle 52 fabbriche esistenti in Francia ed all'Estero, non hanno giammai provato gli accidenti

descritti da Delpech, e tengo a garanzia di ciò i numerosi certificati dei medici addetti a questi stabilimenti.

Pertanto dall'inchiesta fatta parrebbe risultare che, come l'uso del solfuro di carbonio è andato gradatamente aumentando, i fatti di avvelenamento sono divenuti sempre più rari; siffatta contraddizione, a mio credere, si spiega colla maggiore purezza data dall'industria al solfuro di carbonio, che perciò contiene minor quantità d'idrogeno solforato, al quale si debbono attribuire gli effetti tossici della sostanza, quand'è impura.

Inoltre lo sviluppo d'idrogeno solforato dal solfuro di carbonio si produce con una certa facilità sotto l'influenza dell'aria, di corpi estranei e specialmente sotto l'influenza dell'alcool. Prendete del solfuro di carbonio assolutamente puro, aggiungetevi dell'alcool e subito si svilupperà idrogeno solforato. Questo fatto ha una certa importanza, e ci mette nel grado di spiegare come fra gli operai, che maneggiano il solfuro di carbonio, quelli dediti all'alcoolismo, sono più facilmente attaccati; l'alcool ed il solfuro di carbonio, trovandosi come tali nel sangue, possono cagionare la produzione di un corpo tossico, qual'è appunto l'idrogeno solforato.

Il solfuro di carbonio si elimina per le vene e può anche trovarsi nelle urine, nelle quali se ne può dimostrare l'esistenza col reattivo indicato dal dottor Roux, cioè mediante il liquore di Fehling che dà un precipitato nero di solfuro di rame, in presenza anche di minime traccie di solfuro di carbonio.

Si elimina principalmente per la via pulmonare, tanto che gli ammalati, ai quali la sostanza si amministra, prendono un alito caratteristico di cavoli putrefatti; lo stesso succede negli animali, qualunque ne sia il modo di amministrazione: anche i sudori ne conterrebbero una discreta quantità. Però le materie fecali, quantunque disinfettate, non contengono affatto solfuro di carbonio; questo fatto interessante può trovare la sua spiegazione nella rapida volatilizzazione di esso. In ultimo avrò completato il quadro della sua azione fisiologica col dirvi ch'esso ha proprietà antifermentative di molto valore, siccome han dimostrato le ricerche di Peligot. Ma, ritornando al nostro argomento, l'acqua solfo-carbonata, come or ora vi dirò, è completamente innocua.

Colla dose di 8 a 10 cucchiaiate per giorno, somministrate ai tifosi, otteniamo non solamente la disinfezione delle materie fecali, ma le priviamo ancora del principio infettante, come dimostra l'esperienza seguente. Raccogliamo gli escre-

menti di un infermo ileo-tifoso, e, dopo averli filtrati, ne iniettiamo una certa quantità in un coniglio: l'animale dopo due giorni morrà di setticemia. In seguito si amministrerà al tifoso l'acqua solfo-carbonata e, rinnovando l'esperienza precedente, il coniglio non soffrirà alcun effetto tossico.

Avverto però, che l'acqua solfo-carbonata cura un sintoma della malattia, cioè le proprietà putride delle materie fecali e non intendo certamente con essa guarire un ammalato d'ileo-tifo.

Queste sono le considerazioni, nelle quali io voleva entrare parlandovi dell'antisepsi intestinale: nella prossima lezione vi parlerò della medicatura antisettica generale, la quale, dopo le scoverte di Pasteur, occupa oggi un posto importante.

LEZIONE SESTA

DELLA MEDICAZIONE ANTISETTICA

Signori,

In questa conferenza desidero esporvi talune considerazioni sulla medicatura antisettica sotto l'aspetto generale. Già nella lezione precedente ci siamo occupati dell'antisepsi intestinale, voglio adesso mostrarvi come tal quistione della medicazione antisettica non si deve considerare in limiti così ristretti, ma com'essa abbraccia invece vasti orizzonti, al punto da dominare anche tutta la Terapia.

Devesi al nostro illustre concittadino Pasteur questa vera rivoluzione medica, poichè, mostrandoci la natura vivente del contagio, ci ha additato quale nuova via doveva finalmente seguire la terapeutica. L'assioma formulato da Bouley: « Ogni malattia virulenta è l'effetto di un microrganismo », tende man mano a realizzarsi ed anche a sorpassare i limiti che gli erano stati sin dal principio segnati; infatti oggi vediamo la pneumonite tendere a rientrare nel gruppo delle malattie parassitarie. Il merito di Pasteur non consiste tanto nella scoverta della natura vivente del contagio delle malattie, quanto nei processi da lui adoperati per la cultura di questi principi virulenti e nei mezzi che ha impiegati per attenuare le loro proprietà nocive e per ottenere in siffatta maniera virus attenuati, che potessero preservare l'uomo da nuovi attacchi della malattia.

Non è mia intenzione tesservi qui la storia dei virus attenuati, nuovi vaccini, ma desidero soltanto dirvi poche parole sui medicamenti che possiamo mettere in uso per distruggere i microrganismi, che ci circondano.

Microrganismi dell'atmosfera.

L'atmosfera, come sapete, contiene un gran numero di microbi, e può anche affermarsi che la salubrità dell' aria è in ragion diretta col numero di essi; giacchè, se sono numerosi, l'aria è malsana, se rari, è sana.

Tali conclusioni non provvengono, signori, da concetti puramente teoretici, poichè, mediante gl'ingegnosi procedimenti adoperati da Marié Davy e da Miquel, noi possiamo apprezzare, con una precisione quasi matematica, la quantità di germi viventi che vagano nell'aria. Consultate sul proposito gl'interessanti Annali dell'osservatorio di *Montsouris* (anni 1882 e 1883) e vi troverete cifre della più alta importanza.

I microrganismi, mentre si trovano molto rari nell'aria alla sommità del monte Bianco, abbondano invece nelle nostre città, e la loro quantità varia col variare dei luoghi. Invero nel parco di Montsouris trovansi 50 microbi circa per ogni metro cubo di aria; nella strada di Rivoli salgono, al contrario, a 680, ed aumentano ancora nell'aria chiusa dei nostri appartamenti e delle sale di ospedale. In una stanza da letto in via Monge, essi raggiungono la cifra di 5260; però nelle sale ospedaliere trovansi in massimo numero e vediamo infatti nella sala Lisfranc all'ospedale della Pietà sorpassare la cifra di 28000 a metro cubo. L'eloquenza di queste cifre basta, perchè io mi risparmi d'insistere più a lungo su quest'argomento.

Oltre queste migliaia di microbi, che stanno racchiusi nell'aria e che noi introduciamo nell'organismo colla respirazione, ve ne sono altri più fissi e più resistenti, che penetrano nell'organismo mediante l'inoculazione.

Classificazione dei medicamenti antisettici.

Per giudicare il valore dei medicamenti, che devono possedere la proprietà di distruggere questi microrganismi, sono stati principalmente adoperati due metodi; di essi l'uno è basato sull'esperimento praticato sopra animali viventi, l'altro sulla fermentazione.

Metodo sperimentale.

Il metodo sperimentale, cioè quello che consiste nel neutralizzare con un medicamento i differenti virus e poi nell'inocularli negli animali, è stato soprattutto seguito dalla medicina veterinaria; e sul proposito i migliori lavori debbonsi alla scuola veterinaria francese. Renaut ha fatto i primi tentativi di questo genere, che sono stati proseguiti da Colin, Bouley, Chauveau, Toussaint ecc. Ma questo metodo, se ci ha fornito preziosi insegnamenti, era però insufficiente a stabilire una classificazione dei medicamenti atti a distruggere i microbi. Infatti, potendo i risultati variare secondo i virus adoperati e secondo i processi operatorii e gli animali per queste esperienze adibiti, si comprende di leggieri quanto era difficile edificare su tali basi la classifica dei medicamenti antiparassitarii.

Quindi è stato il processo delle inoculazioni riserbato per lo

studio di taluni principii virulenti, come quello del carbonchio e della tubercolosi. In questo modo Arloing, Cornevin e Thomas hanno studiato l'azione degli antisettici sul batteridio carbonchioso; nello stesso modo il dottor Ippolito Martin, il prof. Simon ed il dottor Coze (da Nancy) hanno di recente applicato questo metodo per giudicare il valore dei medicamenti antisettici nella cura del bacillo della tubercolosi.

Tal metodo sperimentale è, per altro, molto semplice e consiste nel mescolare microrganismi ben definiti, quali il batterio del carbonchio od il bacillo della tubercolosi, con le diverse sostanze medicamentose, e nel vedere quale fra queste sia capace di neutralizzare gli effetti di questi microbi. Questa maniera di sperimentare può anche variare; in taluni casi si fa precedere o seguire all'inoculazione dei bacilli quella della sostanza medicamentosa; altre fiate si cerca di rendere gli animali refrattarii a quest'inoculazione mediante un'adatta medicazione. In questa lezione, dedicata a considerazioni generali, non posso esporvi i risultati di queste esperienze; però vi ritornerò sopra, allorquando parlerò delle nuove medicazioni pulmonari.

Metodo basato sulla fermentazione.

Il metodo fondato sulla fermentazione, presenta al contrario, grandi vantaggi; dapprima permette di moltiplicare le esperienze, e poi le rende abbastanza brevi e rapide, perchè si possa stabilire una vera gradazione dei medicamenti antisettici.

All'uopo tre processi si possono adoperare: l'uno, che è il più antico, consiste nel mescolare a sostanze putrescibili liquidi medicamentosi e nel notare quelli che ritardano od impediscono la putrefazione; su questi criteri il Pringle, fin dal 1750, stabiliva una classifica di medicamenti antiputridi.

Petit, nel 1872, mise in opera un altro processo sperimentale, basato sulla quantità d'acido carbonico sviluppato da miscele fermentescibili; egli a queste mescolanze aggiungeva quantità determinate di talune sostanze, e dalla quantità di acido carbonico che si sviluppava in un determinato spazio di tempo, giudicava del loro valore antifermentativo.

Ma il Pasteur, dimostrandoci che la putrefazione era il risultato dello sviluppo di speciali organismi nei liquidi fermentescibili, ci ha dato il mezzo migliore d'apprezzare il valore di quei medicamenti che vanno sotto il nome di *antifermentativi*, poichè l'esame microscopico ci permette giudicare se nel liquido esistano o no i microrganismi della putrefazione.

Uno dei primi a seguire siffatto metodo nel 1878 fu O'Nial, e vediamo in seguito perfezionarlo, fondandovi una classifica dei

rimedii antisettici, da Bucholtz, Kühn, Habercom, Jalan de la Croix, Gosselin e Bergeron, Miquel, Stenberg, e più recentemente da M. Ratimoff.

In questo metodo, il modo di sperimentare ha variato secondo i diversi autori: gli uni, come il Prof. Gosselin ed il dott. Bergeron, (1) mettendosi sotto un punto di vista esclusivamente chirurgico, riproducevano nelle loro esperienze le condizioni del trattamento alla Lister. Essi ponevan in due provini un grammo di sangue fresco o di siero e ricoprivan l' uno con garza semplice e l' altro con garza medicamentosa, facendo su quest' ultimo pervenire delle polverizzazioni; poi esaminavano, allorquando eran comparsi i batterii della putrefazione, quale ritardo avevano a questa apportato i liquidi diversi così impiegati.

Altri sperimentatori hanno seguito il metodo di Pasteur per la cultura degli schizomiceti, ed hanno esaminato qual'era la quantità di liquido che ne ostacolava la cultura. Buchotz in questo modo studiava l'influenza di alcune sostanze antisettiche sui batterii sviluppati dalla fermentazione del tabacco, (2) adoperando un brodo di cultura, che porta il suo nome, e del quale vi do la formola:

Zucchero candito	gmi.	10
Tartrato d'ammoniaca.	»	1
Fosfato di calce.	centigmi.	50
Acqua distillata.	« c.	100

Così, soprattutto Kock ha studiato il potere antisettico delle sostanze medicamentose sulla cultura dei batteridii carbonchiosi (3). In questo stesso modo Stenberg ha specialmente studiato l'azione delle sostanze antisettiche sul microbio della blenorragia e quello che si sviluppa nel coniglio per l' iniezione della saliva umana (4).

---

(1) Ètude sur les effets et le mode d'action des substances employées dans le pansement antiseptique (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 29 novembre 1879).

(2) Bucholtz, Antiseptica und Bakterien; Untersuchungen über der Temperatur auf Bakterien-Vegetation (Arch. für experiment. Pathol., 1875, t. IV, p. 1-80 et p. 159-168). — Uber das Verhalten Bacterien zu einingen antiseptica (Dissertation inaugurale, Dorpat, 1876).

(3) Koch, über Desinfection (Mittheilungen aus dem Kaisertichen gesund heitsamte, B. I, 1881, p. 234, 282).

(4) Stenberg, the American Journal of the medical sciences, avril 1883, p. 289-299.

Miquel ha stabilito la sua classifica su di una base un poco differente, cioè sulla quantità di questi medicamenti necessaria ad impedire la putrefazione in un litro di brodo neutralizzato, stabilendo in tal guisa il diverso grado antisettico del medicamento dalla quantità necessaria ad ottenere siffatta sterilizzazione.

Divisione dei medicamenti antisettici.

Egli ha quindi diviso le sostanze antisettiche in diversi gruppi: 1°, rimedii eminentemente antisettici, la cui azione efficace si manifesta tra 1 e 10 centigrammi; 2°, rimedii di un potere antisettico molto forte che riescono attivi tra i 10 centigrammi ad un grammo; 3°, sostanze fortemente antisettiche, che agiscono da 1 a 5 grammi; 4.°, sostanze di un valore antisettico moderato, che agiscono alla dose di 5 a 20 grammi; 5°, quelle debolmente antisettiche, che riescono tali alla dose di 20 a 100 grammi; 6°, sostanze di azione debolissima, che agiscono alla dose di 100 a 300 grammi. Esaminiamo successivamente ciascuno di questi gruppi.

Tra le sostanze eminentemente asettiche trovansi piazzati i sali di mercurio e quelli di argento; vi enumero i rimedii che compongono questo primo gruppo. Vi avverto però, che le cifre, le quali corrispondono a ciascuno di essi, rappresentano la dose minima capace di impedire la putrefazione di un litro di brodo.

Bijoduro di mercurio	milligmi.	25
Ioduro di argento.	»	30
Acqua ossigenata	»	50
Bicloruro di mercurio	»	70
Azotato di argento	»	80

Il secondo gruppo presenta medicamenti molto importanti e sono:

Acido osmico	centigmi.	15
Acido cromico	»	20
Cloro	»	25
Iodo	»	25
Cloruro di oro.	»	25
Bicloruro di platino	»	30
Acido cianidrico	»	40
Ioduro di cadmio.	»	50
Bromo.	»	60
Iodoformio	»	70
Cloruro cupreo	»	70
Cloroformio	»	80
Solfuro di rame	»	90

Il terzo gruppo è molto numeroso; vi enumero principalmente le sostanze seguenti:

Acido salicilico	gmi. 1,00
Acido benzoico	» 1,10
Cianuro di potassio	» 1,20
Bicromato di potassio	» 1,20
Acido picrico	» 1,30
Gas ammoniaco	» 1,40
Cloruro di zinco	» 1,90
Essenza di mirbanio	» 2,60
Acido solforico	gmi. 2 a 3
— azotico	
— cloridrico	
— fosforico	
Essenza di mandorle amare	gmi. 3,00
Acido fenico	» 3,20
Permanganato di potassa	» 3,50
Allume	» 4,50
Tannino	» 4,80
Acido ossalico	da gmi. 3 a 5
— tartarico	
— citrico	
Solfidrato alcalino	gmi. 5

Il quarto gruppo contiene sostanze moderatamente antisettiche, che sono;

Bromidrato di chinina	gmi. 5,50
Acido arsenioso	» 6,00
Solfato di stricnina	» 7,00
Acido borico	» 7,50
Idrato di cloralio	» 9,30
Salicilato di soda	» 10,00
Solfato di protossido di ferro	» 11,00

Il quinto gruppo racchiude medicamenti di debole valore antisettico:

Etere solforico	gmi. 22
Cloridrato di morfina	» 75
Acool etilico	» 95

Nel sesto ed ultimo gruppo, bisogna notare:

Ioduro di potassio	gmi. 140
Cloruro di sodio	» 165
Glicerina	» 225
Bromuro di potassio	» 240
Iposolfito di soda	» 275

Dando uno sguardo generale sulle cifre, che vi ho testè citate, se ne possono trarre talune importantissime conclusioni; dapprima notiamo l'alto potere antisettico, che posseggono i sali dei metalli nobili, quali il mercurio, il platino, l'argento e l'oro. Un posto un poco più secondario occupano i metalli comuni, quali il rame, il ferro ecc., in un terzo posto son collocati i metalli alcalino-terrosi, ed in un quarto quelli alcalini.

Leggi dell'antisepsi.

Si è voluto stabilire un certo rapporto tra il peso atomico dei metalli e dei metalloidi col loro potere antisettico, nel senso che, aumentando quello, viene ad essere più energico questo. Ciò è vero, se si paragonano il mercurio, il platino, il ioduro potassico; ma non lo è più, se si considerano corpi quali il bromo, il cloro ed il iodo; infatti il bromo, che ha un peso atomico tre volte superiore di quello del cloro, ha invece un potere antisettico tre volte inferiore a questo.

Non accade lo stesso, quando si esaminano corpi organici della medesima serie. Prendiamo, per esempio, gli alcool per fermentazione: io ho dimostrato (1) sperimentalmente che la loro tossicità seguiva in modo proporzionale la loro formola atomica; più questa si eleva, maggiore è il loro potere tossico. Lo stesso succede per il valore antisettico; il quadro, che vi mostro, permetterà stabilire questa differenza:

Alcool	etilico	C^2H^6O.	Potere antisettico	95
—	propilico	C^3H^8O.	—	60
—	butilico	$C^4H^{10}O$.	—	35
—	amilico	$C^5H^{12}O$.	—	14

Riassumendo dunque, può dirsi come vedete che, salvo eccezioni, in una stessa serie, aumentando il peso atomico o la formola atomica, aumenterà il potere antisettico.

Ma se le esperienze di Miquel ci permettono di stabilire un quadro delle sostanze antisettiche, desse però sono ben lungi dal risolvere tutte le quistioni che riguardano l'antisepsi; e le esperienze di Koch, quelle principalmente di Jalan de la Croix (2) fatte sotto la direzione di Draggendorff a Dorpat, ed infine quelle ancora più recenti di Ratimoff, ese-

---

(1) Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools, Paris, 1879.

(2) Jalan de La Croix, Das Verhalten der Bacterien das Fleischstassers gegen einige Antiseptica (Arch. für exp. Pathol., 175-225). — Ratimoff, Sur les antiseptiques (Arch. de phys., 1884).

guite nel laboratorio di Pasteur, ci mostrano quanto sia complesso il problema dell'asepsia.

Questi sperimentatori hanno dimostrato che il valore antisettico di una medesima sostanza varia considerevolmente, secondo i microrganismi coltivati, secondo i mezzi di cultura di uno stesso microrganismo, secondo infine lo stato di germe o di sviluppo completo di questo. Eccovi qualche esempio: quando si paragona l'azione degli antisettici sui batteridii settici e sui batteridii carbonchiosi, si vede che quelli sono più resistenti di questi. I germi poi resistono molto più dei batteridii filamentosi; infatti una soluzione di sublimato, per uccidere i germi dei batterii carbonchiosi, fa d'uopo sia cento volte più forte di quella che è necessaria per uccidere i medesimi batterii allo stato filamentoso.

Il potere antisettico varia secondo i diversi mezzi di cultura. Per impedire la putrefazione del brodo, basta una dose di 13310 millesimi di sublimato, laddove per la carne ne occorre un cinquecentesimo cioè ventisei volte in più: per il solfato di rame la differenza è di 4 volte in più; per l' acido borico la è quasi nulla, giacchè, mentre per impedire la putrefazione del brodo ce ne vuole un centesimo, per opporsi invece alla putrefazione della carne ne occorre un centotrentacinquesimo.

Queste differenze sono ancora più marcate, quando dal dominio del laboratorio si passa in quello della clinica; e, pur riconoscendo quanto sia utile avere dati precisi sulle medicazioni antisettiche, bisogna anche sapere quanto sia difficile applicarli alla distruzione dei microrganismi sviluppati nell'economia.

Quando vi parlerò delle nuove medicazioni pulmonari, vedrete che la conoscenza del bacillo della tubercolosi, se ci ha permesso di valutar meglio l'anatomia patologica e l'etiologia di quest'affezione, ci ha resi servigi molto tenui riguardo alla terapia, e tutti i tentativi fatti per distruggere questi bacilli sviluppati nel nostro organismo, sono fin' oggi falliti sempre. Così il nostro collega Ernesto Besnier ha sostenuto, con una certa ragione, che le medicazioni antiparassitarie od antimicrobiche non esistevano, se non in quanto ch' esse distruggevano gli elementi viventi, nei quali si sviluppavano i germi morbosi. Nondimeno io credo, che la risoluzione di questo problema, quantunque presenti difficoltà abbastanza serie, è possibile. Già Pasteur coi suoi eminenti lavori ci ha mostrato un modo di risoluzione del tutto particolare, creando, mediante le inoculazioni di virus attenuati, un mezzo refrat-

tario ad alcuni microrganismi; forse un giorno troveremo mezzi medicamentosi, che, introdotti nell'organismo, lo potranno rendere ribelle alla cultura dei micrococchi; ed è appunto questo nuovo indirizzo, che deve guidare la terapia delle malattie virulente ed infettive.

Oltre l'interesse, che risulta da tale classifica dei medicamenti antisettici, queste esperienze hanno dato dal lato terapico, indicazioni preziose sulla natura di talune affezioni. Basandosi sul vecchio adagio « *Naturas morborum curationes ostendunt* », dal vedere l'alto valore antisettico dei sali mercuriali ed anche del ioduro potassico, si può affermare l'origine microbica della sifilide; e senza dubbio la natura antisifilitica di questi medicamenti, il cui meccanismo d'azione fin'oggi s'ignora, risiede in una virtù antibacillare (*).

Questa medicazione antisettica è stata anche applicata sotto forma di vapori o di polverizzazioni allo scopo di distruggere i numerosi germi, che vivono nell'aria. Non insisto sulle atmosfere Listeriane, a voi ben note, ma debbo dirvi qualche parola sulle esperienze fatte in quest' ospedale sotto l' alta direzione di Pasteur dall'operoso suo collaboratore Roux, alle quali la maggior parte di voi avete assistito, e che tenevan lo scopo di apprezzare i differenti processi adoperati per disinfettare le sale occupate dagl'infermi affetti da malattie contagiose (1). Tale parte della medicazione antisettica spetta all'igiene; nondimeno presenta grande interesse.

In queste esperienze si sono adoperate sostanze gassose, come il cloro, il bromo, il nitrosile e l'acido solforoso, il quale, come sapete, ci è sembrato degno di preferenza, perchè è dotato di forza penetrativa, e su di cui ho nello scorso anno presentato all'Accademia le particolarità degli esperimenti.

Sicchè io non insisterò su questo argomento, vi ricordo soltanto che l'acido solforoso è il più penetrante fra tutti i gas mentovati e che voi potete procurarvelo in tre modi: o bru-

---

(*) Eve e Lingard, sono riusciti a coltivare un bacillo morfologicamente identico dal sangue di infermi sifilitici e da tessuti sifilitici. Il carattere che lo distingue da quello descritto da Alvarez e Tavel, come normalmente esistente nello smegma, è ch' esso, dopo colorato colla fucsina, viene scolorato dall'acido nitrico diluito.

G. Traversa

(1) Dujardin-Beaumetz, Expérience sur la désinfection des locaux ayant été occupés par des malades atteints d'affections contagieuses (Acad. de méd., 9 sett. 1884; Bull. de thérap., t. CVII, p. 241).

ciando il solfo, o adoperando l'acido solforoso anidro di Pictet' ovvero facendo bruciare il solfuro di carbonio nella lampada ingegnosa di Ckiandi-bey. Venti grammi di solfo per ogni metro cubo bastano a distruggere qualunque specie di microrganismo allo stato umido; se poi si vogliono distruggere microrganismi allo stato secco, fa d'uopo aumentarne alquanto la dose. Infatti, dopo la mia ultima comunicazione all'Accademia di medicina, io ed il dottor Bardet coll'aiuto del signor Chambon abbiamo continuate le esperienze sui microrganismi allo stato di secchezza e particolarmente sul virus vaccinico. Abbiamo preso alcune pustule vacciniche, e dopo di averle perfettamente seccate e quindi ridotte in polvere sottile, le abbiamo rimesse in camere, nelle quali bruciavano quantità variabili di zolfo puro.

Siffatta polvere, quando la dose del solfo non oltrepassa i venti grammi per metro cubo, non perde affatto le sue proprietà; giacchè, inoculandola o sull'uomo o sugli animali, può suscitare un'eruzione vaccinica. Quando si adoperano 30 grammi di solfo per metro cubo, i risultati sono incerti, poichè la polvere or perde, or conserva la sua attività; allorquando poi si impiegano 40 grammi, la polvere diviene inerte e le inoculazioni sono costantemente negative. Quindi, se si vogliono distruggere i germi contagiosi allo stato di secchezza pel vaccino e probabilmente anche per il vaiuolo, fa mestieri che si raddoppi la dose di 20 grammi per m.c., che noi avevamo primitivamente stabilito.

Se consideriamo le esperienze di Vallin e Legouest, 20 grammi bastano per neutralizzare il bacillo della febbre tifoide; 40 grammi per quello della tubercolosi, secondo il Vallin: anche qui, come nei brodi di cultura, le dosi variano secondo i microrganismi in esperimento. Pertanto i risultati da noi ottenuti, confermano quelli che avevan ottenuti Polli a Milano, Pettenkoffer a Monaco, Mehlhansen a Berlino, Dongall a Glasgow, Fatio a Ginevra, Pietrasanta a Parigi, ed infine tutte le ricerche pubblicate da Vallin nel suo importante lavoro sui disinfettanti.

Queste sono le considerazioni, che volevo esporvi sulla medicazione antisettica così come va compresa oggigiorno. Io completerò quest'argomento allorquando nella futura lezione vi parlerò delle nuove medicazioni pulmonali; allora vedremo il valore di tale medicazione antimicrobica applicata ad una malattia bacillare, qual'è appunto la tubercolosi.

LEZIONE SETTIMA

SULLE NUOVE MEDICAZIONI PULMONARI

Signori,

È mio intendimento intrattenervi oggi sui nuovi mezzi curativi delle malattie pulmonari, ed a questo argomento dedicherò due conferenze, delle quali una sarà esclusivamente destinata ad esaminare le modificazioni, che nella terapia della tisi pulmonare sono state introdotte dalla scoperta dei bacilli di Koch.

In questa prima conferenza richiamerò la vostra attenzione dapprima sull' applicazione degli apparecchi meccanici nella cura delle malattie di petto; e poi sui nuovi rimedii che si son proposti e contro l'asma, come l'*Euphorbia pilulifera*, e contro le affezioni catarrali dei pulmoni, come la *terpina ed il terpinolo* (*).

(*) In questi ultimi tempi, stante gl'incessanti progressi della Chimica e della Farmacologia sperimentale, si è introdotto nel trattamento dell'asma un nuovo rimedio, la Piridina, la cui azione si esercita principalmente sull'apparecchio respiratorio. Essa è una base volatile, liquida, incolore, di odore speciale molto penetrante, solubilissima nell'acqua, in presenza dell'acido cloridrico svolge dei vapori bianchi come l'ammoniaca: trattata con il cloro secco od il bromo, vi si combina immediatamente formando il cloridrato od il bromidrato di piridina, sali entrambi deliquescenti. Si ricava d' ordinario dall' olio animale di Dippel e si trova nei prodotti di distillazione secca del catrame, nel fumo del tabacco, ecc.

Nicola Frisi, nel 1843, conobbe e raccontò i meravigliosi vantaggi che ricavavansi dal fumo dell'esca vitrata o della semplice carta da filtro, adoperata empiricamente in America contro l'asma. Però ciò rimase dimenticato fino al 1880, quando Wohl ed Eulenberg scoprirono questa sostanza nel fumo condensato del tabacco e poscia Caours ed Etard in molte altre sostanze.

Fin dal 1883 la Piridina è stata oggetto di studio da parte di Bochefontaine e Sée, il quale ultimo ne parla diffusamente in una conferenza sulla cura dell'asma pneumobulbare riportata nel *Bulletin*

Nelle mie *lezioni di clinica terapeutica* ho di già insistito sulla grande utilità, che si ricava dai mezzi meccanici nella terapia delle malattie pulmonari; ed oggi non evvi una grande città

Géneral de Therapeutique. Secondo questi sperimentatori, la Piridina diminuisce negli animali (cavie e rane) indiscutibilmente il potere riflesso della midolla e del centro respiratorio al bulbo. La pressione sanguigna, che nelle condizioni normali sale da 14 centim. di mercurio a 32 per l'eccitazione centrale del vago tagliato al collo, dopo l'iniezione invece di 1 gram. di nitrato di piridina la tensione arteriosa gradatamente diminuisce e la pressione del sangue resta immutata dopo la medesima eccitazione. Il De Renzi, che ha testè pubblicato una nota sull'argomento ha oltre la diminuzione del numero delle respirazioni, notato negli animali, che i battiti cardiaci diventano più forti e subiscono poca modificazione nel numero.

Questo farmaco è stato adoperato nella cura dell'asma; gl'infermi avvertono immediatamente una diminuzione dell'oppressione, la respirazione diviene libera e facile; ciò, secondo il Sée, è dovuto alla diminuita impressionabilità del bulbo e del vago. Durante questo tempo, il cuore resta calmo, regolare, il polso conserva il suo ritmo e la forza, la quale, secondo il De Renzi, sarebbe nell'uomo aumentata. Una mezz'ora dopo, l'infermo prova alcune volte tendenza al sonno, che non è completo, nè profondo, nè accompagnato da perdita dell'intelligenza e della sensibilità: durante questo stato di sopore, che può del resto mancare, difficilmente si provocano sensazioni seguite da fenomeni riflessi, mentre che l'energia contrattile non è diminuita. Tale sostanza opererebbe quindi sui muscoli producendone la risoluzione con perdita del loro tono, in seguito alla diminuita eccitabilità riflessa del bulbo e del midollo spinale. Coll'uso della piridina gli ammalati, affetti di asma in complicanza di lesioni pulmonali permanenti, possono dormire la notte, e dopo parecchi giorni dall'amministrazione di essa scomparisce la respirazione sibilante; all'ascoltazione non si sentono rantoli secchi, ma umidi; l'espettorazione diviene più facile e gli sputi, resi più liquidi, perdono il carattere purulento e l'odore fetido, e finiscono per diminuire. L'effetto respiratorio persiste e parecchi ammalati han visto scomparire perfettamente gli accessi di soffocazione. Nell'asma puramente nervoso essa è riuscita a vincere definitivamente gli accessi: infine nell'asma cardiaco con o senza complicanze renali od idrope può la piridina essere di vantaggio, per combattere l'oppressione o continua o parossistica, che sì penosamente tormenta gli ammalati di cuore.

Il Prof. De Renzi, partendo dal fatto sperimentale, che la piridina rallenta o diminuisce la decomposizione putrida della carne, la fermentazione acida del latte e la fermentazione dell'urina, la ha adoperato in casi di tubercolosi pulmonare e per uso interno e per inalazione: le esperienze, praticate sugl'infermi e sugli animali, gli han

d'Europa, che non possegga o stabilimenti per i bagni ad aria compressa ovvero apparecchi costruiti sul tipo di quello di Wandelburg e che in una volta danno aria compressa ed aria rarefatta. Io non ritornerò su questa quistione, e voglio solamente insistere sul grande perfezionamento che il mio allievo, dottor Maurizio Dupont, ha recato a quest' ultimo apparecchio ad aria compressa e rarefatta.

Voi tutti conoscete l' apparecchio di Waldenburg; esso presenta gravi inconvenienti; costa molto, è di un volume considerevole e, quel che è più, non può in una volta servire per l' aria compressa e per l' aria rarefatta. Schnitzler (di Vienna) tolse quest' ultimo inconveniente servendosi d'un doppio gassometro, ma la manovra del rubinetto automatico, che permette in una volta di dare a ciascun tempo del movimento respiratorio aria compressa od aria rarefatta, è molto complesso ed occorre una grande abitudine per servirsi di questo istrumento, che rassomiglia a prima giunta ad un corno a stantuffo.

L' apparecchio di Dupont, che io ho introdotto nella mia clinica e che vi presento (Vedi fig. 4), è molto più semplice; in esso si utilizza la caduta dell'acqua, che con un meccanismo speciale, usato nelle industrie sotto il nome di *processo della tromba*, permette di fare il vuoto. Quanto alla compressione dell' aria, essa è parimente prodotta dall' acqua che scorre da questa tromba. L' apparecchio è di piccolo volume, relativamente di poco costo, ed il suo meccanismo è semplicissimo, giacchè basta di portare a destra ed a sinistra la manovella H per avere aria compressa ed aria rarefatta. Il dottor Dupont mediante altre modifiche è riuscito a riscaldare anche l' aria, se ciò fa bisogno, e ad impregnarla di principii aromatici.

Il solo inconveniente di quest'apparecchio è, che occorre, per

---

mostrato che tale rimedio, riesce molto utile nella cura della tubercolosi, ma non possiede un'azione sicura e radicale.

Io da parecchi mesi mi occupo dell' azione fisiologica e del valore terapeutico di questo rimedio, specialmente nelle malattie cardiache e bronco-pulmonali: a suo tempo farò conoscere i risultati delle mie ricerche.

In quanto al modo di amministrazione ed alle dosi, si possono, dovendosi fare le inalazioni, mettere pochi grammi di piridina, 3 a 4, ad evaporare in un piattino versandone altra quantità a misura che si evapora: ovvero si può fiutare il rimedio ripetute volte nel corso del giorno. Internamente sono benissimo tollerate 4 a 5 goccie in acqua, fino a 37 nelle ventiquattr' ore, siccome risulta dalle esperienze di De Renzi. *G. Traversa*

farlo agire, una pressione d'acqua sufficiente; però tale inconveniente non è se non relativo, poichè oggidì tutte le città importanti posseggono condotture di acqua, la cui pressione è abbastanza potente per fare funzionare tale apparecchio.
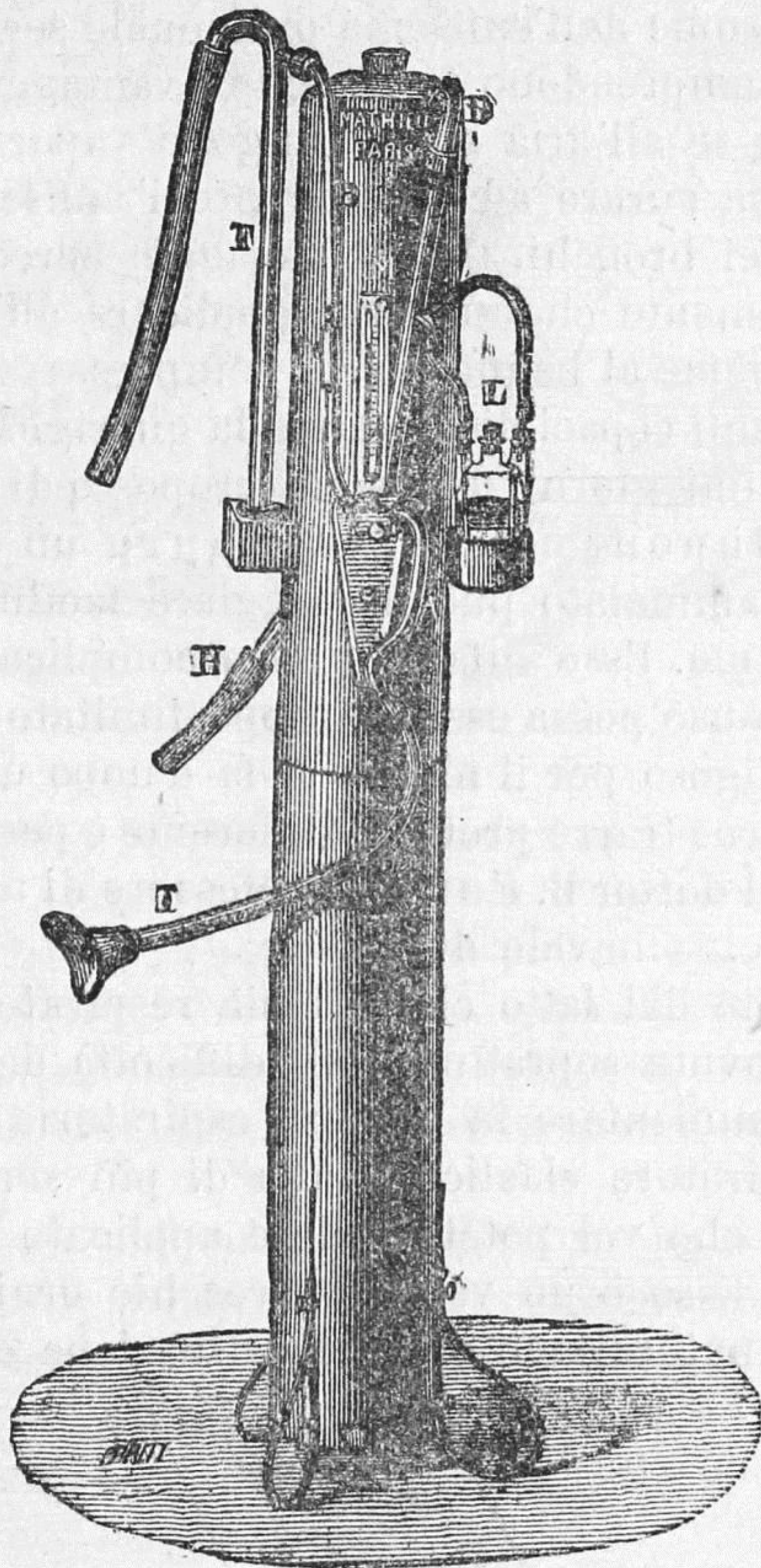
Fig. 4.

Voi sapete in qual modo lo si adopera. L'ammalato si siede dinnanzi all'apparecchio ed applica sulle aperture boccale e nasale la piccola maschera, a tale uso destinata, poi porta la manovella a sinistra se si vuole aria rarefatta, ed a destra se si vuole aria compressa; ed egli così avrà cura d'inspirare nell'aria compressa e di espirare nell'aria rarefatta.

Mediante la compressione, l'aria nell'inspirazione penetra con una certa forza in tutto l' apparecchio respiratorio, e ne fuo-

riesce facilmente nell'espirazione nell'aria rarefatta. Ne risulta così una vera lavanda di tutto il sistema bronchiale, che permette di cacciare fuori l'aria di riserva, ristagnante nelle vescicole pulmonali.

In tutte le malattie, nelle quali questa riserva respiratoria è considerevole, come nell'enfisema pulmonale seguito al catarro bronchiale, si comprendono facilmente i vantaggi di una simile medicazione, e se all'aria si aggiungono vapori balsamici, si può in tal guisa curare ad un tempo e l'enfisema pulmonale ed il catarro dei bronchi. Questo lavaggio aereo del pulmone è il solo trattamento che si possa applicare all'enfisema pulmonale, ed insieme al bagno d'aria compressa esso costituisce i nostri soli agenti capaci di produrre la guarigione.

In questi ultimi giorni, Fisy ha proposto di sostituire agli apparecchi di Dupont e di Waldenburg un soffietto a doppio uso, che l'ammalato può maneggiare facilmente, essendo di piccolo volume. Esso infatti è poco complicato, ma è a temere che il suo uso possa essere troppo limitato, poichè il maneggio ne è fatigoso per il malato e fa d'uopo una grande abitudine per poterne trarre profitto. Differente è pertanto il mezzo preconizzato dal dottor B. Feris, professore di terapeutica alla scuola di medicina navale di Brest.

Questi, colpito dal fatto che l'ansia respiratoria negli enfisematosi sia dovuta soprattutto alla difficoltà dell'espirazione, ha cercato di aumentare la potenza espiratoria del petto mediante un respiratore elastico. Nulla di più semplice di quest'apparecchio, che voi potete vedere applicato su di uno dei nostri infermi. Esso è un vero apparecchio erniario (vedi fig. 5 e 6); tranne, naturalmente, che la situazione di questo cinto
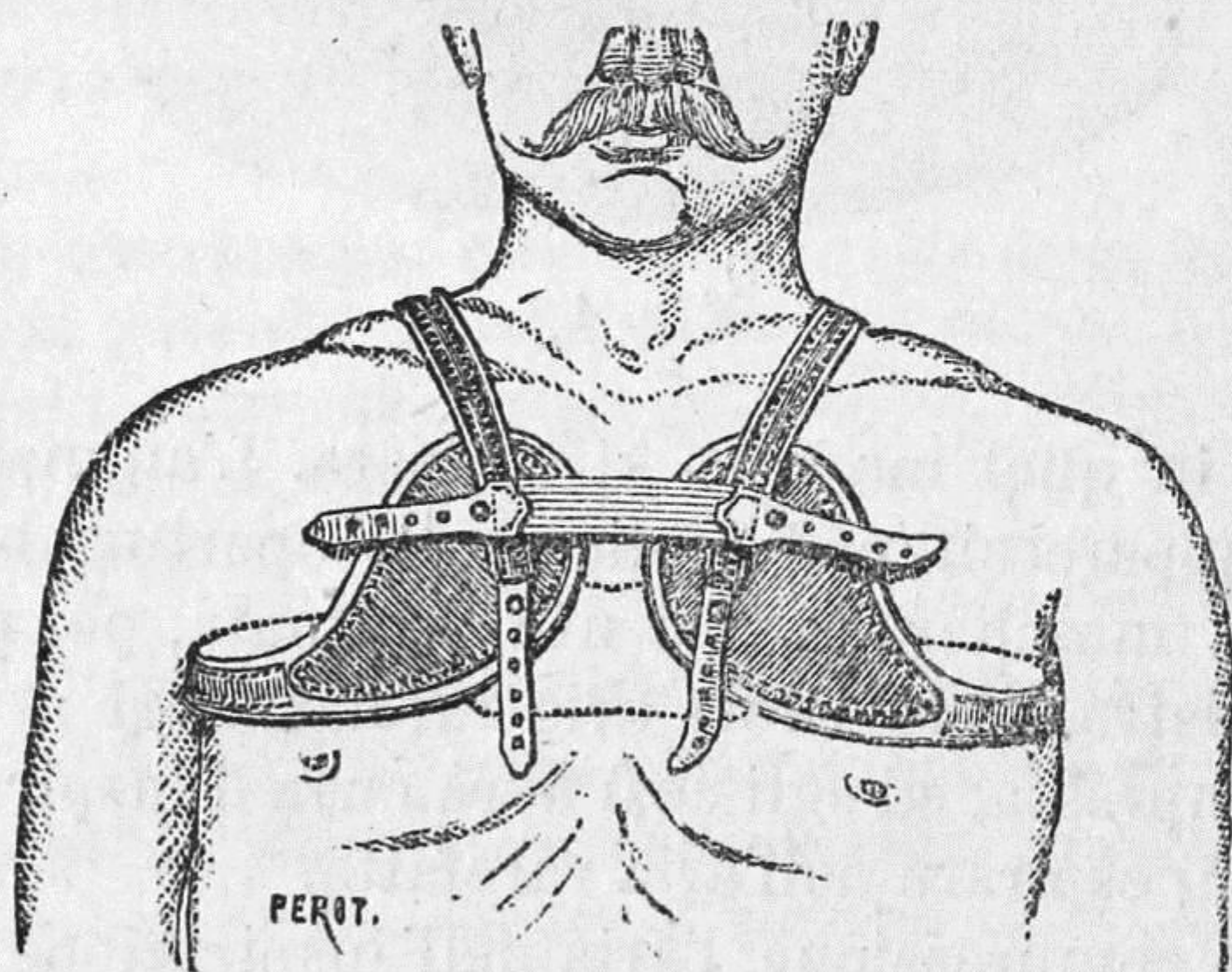
Fig. 5.

è diversa. La porzione fissa dell' apparecchio viene applicata sulla regione dorsale, mentre le due porzioni elastiche, passando al di sotto delle braccia, vengono ad applicarsi dinnanzi al petto, a livello delle mammelle. Allorchè l'ammalato fa uno sforzo d' espirazione, questo cinto, mediante la pressione elastica che esercita sul torace, aiuta e favorisce questo movimento.
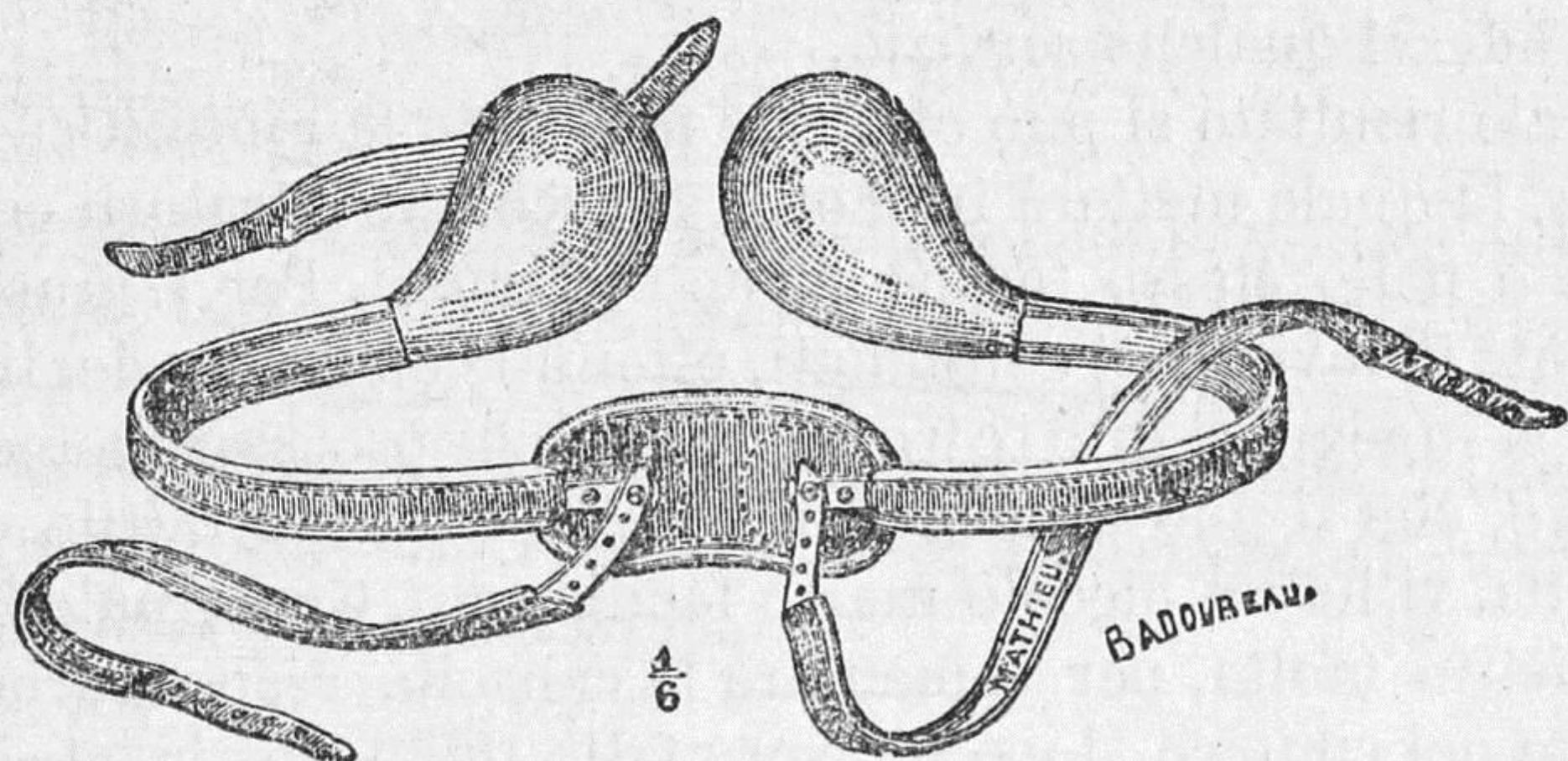
Fig. 6.

In grazia di tale respiratore elastico, che è molto ingegnoso, si vede gli enfisematosi riacquistare in parte la loro funzione respiratoria, e voi avete potuto constatare questo risultato in due ammalati della mia clinica, che non potevano camminare alquanto rapidamente senza sentirsi soffocati, e che in grazia di questo apparecchio possono camminare, anzi correre senza difficoltà.

Il dottor Feris inoltre ha misurato la capacità respiratoria degli enfisematosi prima e durante l'applicazione del respiratore elastico, e questa capacità era sempre maggiore quando gli ammalati avevano il loro apparecchio (1). Voi potrete dunque ricorrere a questo mezzo, tanto più che l'apparecchio non è costoso e si cela benissimo sotto gli abiti.

A questi mezzi meccanici bisogna aggiungere la ginnastica respiratoria, che ancor essa è un buono elemento di cura in certe affezioni pulmonali ed in particolar modo nelle pleuriti inveterate. Allorchè il versamento è scomparso, avviene, come voi sapete, una diminuzione di capacità nella cassa toracica, che si traduce con una deformazione di essa, la quale persiste sovente per tutta la vita. Per diminuire questa deformazione, fa d'uopo che il parenchima pulmonale si dilati tanto che è possibile, in

---

(1) Bazile Féris, Emploi contre la dyspnée des emphysémateux du respirateur élastique (Bull. de thérap., t. CV, p. 104, 1883).

Gastrectomia.

modo da riprendere il suo primitivo volume; e per ottenere ciò bisogna con tutt'i mezzi possibili attivare le funzioni respiratorie e distendere meccanicamente gli alveoli polmonari.

Nella tubercolosi pulmonale, l'enfisema sembra essere una complicazione favorevole in quanto che costituisce una barriera alla progressiva invasione dell'ulcerazione tubercolotica; e quindi anche in questi casi la distensione del parenchima pulmonale può rendervi qualche servizio.

Un tale risultato si può ottenere mediante la ginnastica respiratoria, la quale metterà in moto i muscoli inspiratorii ed espiratorii e nello stesso tempo anche i pulmoni. Per i muscoli, è mediante i movimenti combinati, ottenuti con l'aiuto degli apparecchi sì ingegnosi di Pichery ovvero coi processi metodici di Laisnè, che si può aumentare la loro forza contrattile. Per il pulmone, vi ha un piccolo mezzo facilissimo, e sul quale Dally ha insistito molto, per aumentare la capacità respiratoria; esso consiste nel contare, dopo di avere fatto una forte inspirazione, numeri ad alta voce senza riprendere fiato : si può in tal modo giungere a contare sino a 30, 40, 50, 60. Voi potrete usare tutti questi mezzi; essi, ve lo ripeto, vi daranno buoni risultati.

Passo ora allo studio dei nuovi medicamenti, dei quali vi ho fatto menzione; essi sono l'*Euphorbia pilulifera*, la *terpina* ed il *terpinolo*.

La migliore cura antiasmatica è certamente la medicazione iodurata, ed allorchè Green nel 1860, Aubree nel 1864, Trousseau nel 1869, e soprattutto Germain Sée nel 1878 ci fecero conoscere i benefici effetti del ioduro di potassio nella cura dell'asma, essi resero alla medicina un segnalato servigio, e voi potrete vedere ogni giorno nelle nostre sale i felici risultati di questa cura. Io non ritornerò su i particolari della medicazione iodurata nell'asma, avendoli estesamente esposti nelle mie *lezioni di Clinica terapeutica* (1). Voi sapete già che il ioduro di potassio si amministra cominciando con dosi moderate di 50 centigrammi ad un grammo, ed elevando gradatamente la dose sino a 2, 3 o 4 grammi.

Io prima amministravo il ioduro potassico nel latte, e consigliavo agl'infermi di bere la maggiore quantità di latte al giorno. Bisogna, infatti, per impedire l'accumulo delle dosi, favorire l'eliminazione del ioduro per mezzo delle urine. Io, pur mantenendo l'uso del latte, credo che il miglior modo di

(1) Dujardin-Beaumetz, Clinica terapeutica, parte V, Lezione sul trattamento dell'asma.

somministrare il ioduro potassico sia, come ha consigliato il professore Fournier, di unirlo con la birra; infatti evvi pochissima differenza tra la birra, che contiene ioduro, e quello che ne è privo. Voi quindi farete prendere a pranzo una cucchiaiata da zuppa o da dessert della soluzione seguente in un bicchiere di birra (*):

Ioduro di potassio.	gmi.	15
Acqua	»	250

Io aggiungo talvolta a questa soluzione la tintura di lobelia, ch'è stata, come voi sapete, molto vantata nell'asma, ed ultimamente Fourrier (di Compiégne) riparlava dei vantaggi, che si può trarre da questo farmaco nella cura della suddetta malattia. La soluzione sarà allora questa, che si somministra a cucchiaiata da caffè, da dessert o da zuppa:

Ioduro di potassio.	ana gmi.	15
Tintura di lobelia		
Acqua		250

Questa miscela ha talvolta un inconveniente, del quale voi dovete essere avvertiti, ed è di provocare la nausea; in questo caso si sopprimerà la tintura di lobelia e si riprenderà la semplice soluzione di ioduro.

Ma, ad onta di tutte le precauzioni e le cure adoperate nel trattamento iodico, vi sono persone, che non possono tollerarlo e nelle quali la più piccola dose determina forti sintomi di iodismo. Si sono quindi cercati dei succedanei al ioduro di potassio e fra essi v'indicherò specialmente l'*Euphorbia pilulifera*, la quale

---

(*) In tali casi il modo migliore di amministrare il ioduro potassico, si è quello di darlo molto allungato nell'acqua, consigliando all'infermo di berlo frazionatamente durante il corso del giorno; così si è sicuri d'ogni fenomeno d'intolleranza e si possono prescrivere dosi elevate di ioduro potassico. Metodo questo notissimo a tutti, benchè altri creda di esserne stato il primo ed il più recente inventore.

Allorquando poi si dovrebbe sospendere la cura iodica per fenomeni di iodismo sopravvenuti, il Sée consiglia l'uso della piridina, la quale, secondo lui, è il mezzo più certo di attenuare o guarire gli accessi asmatici ed è di azione superiore all'iniezione di morfina. Io in verità non divido per ora l'entusiasmo del Sée; fa d'uopo che numerose esperienze ci vengano a meglio determinare il valore terapico della piridina nelle differenti forme asmatiche, prima di giudicare della superiorità di essa su i rimedii all'uopo adoperati.

G. Traversa

è stata soprattutto studiata nella nostra clinica dal dottor Marsset che ne ha fatto oggetto della sua tesi inaugurale (1).

L'*Euphorbia pilulifera* appartiene alla grande famiglia dell'Euforbiacee, che ha di già fornito alla medicina purganti molto energici, quali sono il crotontiglio, la catapuzza ecc.; l'è una pianta erbacea, annuale, che cresce nel Brasile ed in molti altri paesi e particolarmente nell'Australia; quella, che è stata adoperata nelle nostre esperienze e che ci è stata fornita da Petit, provveniva da quest'ultima contrada ed era stata raccolta nella provincia di Queensland. Voi per altro troverete nel lavoro del Marsset l'analisi botanica particolarizzata e completa di questa pianta con taluni disegni.

Noi sappiamo ben poco dell'analisi chimica dell'eufobia; il principio attivo è una resina acre, che è principalmente solubile nell'acqua e nell'alcool allungato. Allorquando si amministra agli animali, ranocchie o cavie, o l'estratto acquoso o l'estratto idro-alcoolico, si osserva che per le ranocchie quest'estratto è tossico alla dose di 10 a 15 centigrammi, ciò che corrisponde press'a poco a 5 grammi di pianta secca per 100 grammi di peso della ranocchia. Nelle cavie la dose tossica è minima, e per cagionare la morte occorrono 50 a 60 centigrammi di estratto, cioè 1 grammo di pianta secca per 100 grammi del peso dell'animale.

Entrando più minutamente nella sua azione fisiologica, si constata ch'essa agisce soprattutto sull'apparecchio respiratorio e che ad un periodo di accelerazione segue un periodo di rallentamento dei movimenti respiratorii e dei battiti cardiaci; ond'è probabile che questo medicamento agisca direttamente sui centri respiratorii e cardiaci.

Checchè ne sia, è nel 1884 che il dottor Martheson (da Queensland) ha, per il primo, notato l'azione dell'euforbia nel trattamento dell'asma, proprietà che il dottor Tison in Francia ha per il primo utilizzato nella dispnea di origine asmatica ed anche cardiaca. Finoggi l'*Euphorbia pilulifera* era stata prescritta soltanto come *alessifarmaco* (*).

(*) Il primo ad occuparsi dell'azione terapeutica dell'euphorbia pilulifera è stato il Pison, e poi l'Ainslie ed il Descourtilz: però spetta al Martheson ed a Tison il merito di avere fatto uno studio abbastanza completo su di essa e di averne generalizzato le proprietà curative. *G. Traversa*

(1) Marsset, Contribution à l'étude physiologique, botanique, thérapeutique de l'Euphorbia pilulifera (Thèse de Paris, 1884).

Per la parte farmaceutica si possono adoperare le seguenti preparazioni: l'estratto idro-alcoolico, che si dà alla dose di 10 centigrammi; la decozione, come fa il dott. Tison, il quale fa bollire 15 grammi di pianta secca in 2 litri d'acqua dandone 3 a 4 bicchieri da Bordeaux al giorno. Da canto mio adopero quasi esclusivamente la tintura, dandone 10 a 20 goccie al giorno.

Vi raccomando soprattutto di far prendere questa tintura in un gran bicchiere d'infusione aromatica, quale il thè o la tisana di poligola o di parietaria, e di dare questo miscuglio alcuni minuti prima del pranzo. Eviterete così l'azione irritante locale, che si ottiene con quasi tutti gli estratti dell'euforbiacee. Infine vi è lo sciroppo di Petit, che contiene 5 centigrammi di estratto per ogni cucchiaiata da zuppa.

Negli individui presi da dispnea, risulti questa da semplice asma o da enfisema pulmonale concomitante ovvero da una affezione cardiaca, l'euforbia ci ha dato qualche volta buoni risultati ; ma non bisogna elevare troppo le dosi e dare , per esempio, per la tintura più di 5 a 10 goccie prima di colazione e di pranzo. Malgrado tutte queste precauzioni, dopo otto giorni, dacchè si usa il rimedio, è necessario sospenderlo, giacchè spesso gli ammalati avvertono una sensazione di calore allo stomaco, che deriva dall'azione irritante locale del farmaco. Ad ogni modo voi potrete, seguendo le regole che vi ho prescritto, adoperare l' *Euphorbia pilulifera* allorquando il ioduro di potassio non è tollerato o quando bisognerà sospendere la medicazione iodurata.

La *terpina* ed il *terpinolo* soddisfano ad indicazioni assolutamente diverse e si adoperano soprattutto nei catarri del pulmone. Nelle mie *Lezioni di clinica terapeutica* io aveva già insistito sulla grande utilità che poteva ritrarsi dall'uso del copaive nel trattamento del catarro pulmonale, ma questa cura, come potevasi prevedere, non ha potuto diffondersi. Essa ha, infatti, contro ostacoli e pregiudizi difficili a vincere: primieramente l'applicazione del copaive nella cura della blenorragia produce una confusione dispiacevole, poi soprattutto le eruttazioni, la diarrea e le eruzioni cutanee che accompagnano l'amministrazione di esso.

Così, pur riconoscendo quanto il copaive possa modificare l'espettorazione, non è se non nell'Ospedale che ho adoperato quest'eccellente rimedio nel catarro pulmonale. Or io credo di aver trovato nel terpinol un ottimo succedaneo del copaive, che offre tutti i vantaggi di quest'ultimo senza presentarne gl'inconvenienti.

Allorchè si distilla in presenza d'un alcale la trementina, si

ottiene un idro-carburo speciale, rappresentato dalla formola $C^{10}H^{16}$, che è il terebentene, il quale poi, idratandosi, fornisce una sostanza bianca, solida, di forma cristallina: essa è il biidrato di terebentene cioè la *terpina.*

Questa in presenza dell'acido, quale il cloridrico od il solforico, si trasforma in un corpo oleoso, cui si dà il nome di *terpinol.*

La terpina è stata adoperata la prima volta in terapia dal prof. Lépine (di Lione), il quale, in seguito di esperienze praticate sull'uomo e sugli animali, ha constatato che questo corpo poteva sostituirsi con vantaggio alla trementina e che agiva come espettorante e come diuretico. Egli la somministra alla dose di 20 a 60 centigrammi (1).

Noi abbiamo ripetuto le esperienze del prof. Lépine nella nostra clinica, ed il dott. Guelpa, nostro discepolo, si è specialmente occupato di tale studio. La terpina ha un grave inconveniente, ed è la sua poca solubilità, onde occorrono 200 parti d'acqua fredda per discioglierne una parte, e bisogna ricorrere all'alcool per ottenere soluzioni attive; il che non è senza inconveniente, allorquando si voglia far uso d'un diuretico (*).

Noi abbiamo dato la terpina a dosi molto più considerevoli che il Lépine; abbiamo somministrato sino ad 1, 2 e 3 grammi per giorno, ma senza ottenerne effetto diuretico notevole. Sicchè, seguendo il consiglio di Tanret, abbiamo ad essa sostituito il terpinol.

Questo è un corpo liquido, oleoso, che spande forte odore di tuberosa e principalmente di gardenia. Adrian ci ha fatto con esso delle capsule, ognuna contenente 10 centigrammi e di cui abbiamo dato agli ammalati 6, 8, 10 ed anche 12 al giorno.

(*) Il Vigier ha proposto di somministrare la terpina sciolta nella glicerina, che sarebbe il suo miglior solvente, ed ha consigliato la seguente formola:

Pr. Terpina . . . . gmi. 10
Glicerina a 30° . . . . » 60

f. sciogliere a caldo.

Una cucchiaiata da caffè di questa soluzione contiene 1 grammo di terpina; quindi l'ammalato potrebbe sciogliere la detta cucchiaiata in un bicchiere di acqua dolcificata, da bere in due o più volte al giorno, secondo la prescrizione del medico. *G. Traversa*

(1) Lépine, Sur l'emploi de la terpine en thérapeutique (Revue de médecine, 1885).

Il terpinol si può adoperare sotto forma di pillole, e Tanret a questo riguardo ha dato la seguente formola, che è la migliore:

Terpinol . . . . } ana centigmi. 10
Benzoato di soda . . . . . }
Zucchero. . . . . Q. B.
Per una pillola.

Queste pillole contengono al pari delle capsule, 10 centigrammi di terpinol ognuna, e debbono amministrarsi alle medesime dosi di queste ultime.

Noi abbiamo anche fatto talune esperienze sugli animali ed abbiamo constatato i due seguenti fatti: dapprima la rapida eliminazione del rimedio per le vie respiratorie, onde l'alito acquista e conserva per lungo tempo l'odore speciale di esso; di poi la sua debole eliminazione per le urine, nelle quali, sebbene in grado molto minore, si sente altresì il medesimo odore di terpinol.

Abbiamo allora applicato il terpinol in due classi di malattie, nel catarro pulmonale e nelle affezioni delle vie urinarie. Come poteva supporsi *a priori*, è nel catarro pulmonale che si sono ottenuti i migliori effetti, imperocchè è per la via dei pulmoni che il farmaco soprattutto si elimina. Gli espettorati, sotto la sua azione, divengono più fluidi, il loro cattivo odore scompare e l'espettorazione diviene molto più facile.

Per le affezioni delle vie urinarie, i risultati sono stati quasi nulli. Crivelli, assistente interno all'Ospedale del Mezzogiorno, ha voluto fare esperienze nella blenorragia, che hanno dimostrato essere questo corpo del tutto inefficace. Come diuretico e come modificatore delle urine, il terpinol si mostra perciò molto inferiore alla terebentina.

Di guisa che volendo classificare in ordine alla loro relativa importanza nelle malattie del pulmone e delle vie urinarie la trementina, la terpina ed il terpinol, diremo che il terpinol occupa il primo posto nelle malattie catarrali dei bronchi e la trementina l'ultimo, laddove nelle malattie catarrali delle vie urinarie sarebbe l'inverso cioè la trementina occupa il primo posto ed il terpinol l'ultimo; la terpina occupa un posto medio nella cura dell'uno e dell'altro ordine di queste malattie.

Queste sono le considerazioni che volevo presentarvi sulle nuove medicazioni pulmonali. Mi resta ora ad esporvi le modificazioni terapeutiche, causate dalla scoperta del bacillo della tubercolosi: ciò sarà oggetto della conferenza ventura.

LEZIONE OTTAVA

SULLA MEDICAZIONE PULMONALE ANTISETTICA

Signori,

Si può affermare, senza timore di esser tacciato d'esagerazione, che la medicazione pulmonale antisettica, tal quale noi possiamo immaginarla in una maniera ideale, costituirà la medicazione la più importante fra tutte quelle, delle quali vi debbo parlare. L'aria, infatti, è il più grande fattore del contagio delle malattie, e se si arriva a poterla privare dei germi infettivi che essa contiene, si sarà reso così il più grande servigio alla medicina ed all'igiene.

Mercè le belle ricerche di Pasteur, mercè le pazienti ricerche di Miquel, noi conosciamo oggi con mezzi scientifici non solamente il numero dei microrganismi che vagano nell'aria, ma ancora le diverse varietà di questi microbi che appartengono soprattutto al genere micrococco, bacilli e bacterii, e più particolarmente al primo di questi generi.

Si è andato anche più oltre. Si è cominciato lo studio di questi diversi schizofiti e dal lato botanico e dal lato fisiologico; e da tali studii dobbiamo ritenere soprattutto questo primo fatto, cioè che i bacterii così raccolti nell' aria, allorquando sono stati inoculati dietro colture agli animali, non hanno dato che risultati negativi, e che non è stato ancora possibile di riprodurre negli animali affezioni contagiose con l' introduzione di questi microrganismi. Ma, come fa con ragione notare Miquel, questi risultati non devono essere accettati che con la massima riserva, e si è nel diritto di domandarsi, se i processi, adoperati per raccogliere e coltivare questi schizofiti, non distruggono le loro proprietà virulente. Siccome potete prevedere, la maggior parte di questi microrganismi, vale a dire 80 su 100 sono viventi nell'aria, cioè hanno bisogno di ossigeno per vivere e svilupparsi.

Quanto al numero, vi ho mostrato, in una delle mie ultime conferenze, come esso varii secondo le località dove questi mi-

crorganismi si raccolgono e come la purezza dell'aria stia in ragione inversa col numero. Mentre ad altezze elevate si riscontrano appena pochi microbi a metro cubo, a migliaia, invece, si trovano nelle nostre sale d'ospedale, e se si pensa che l'uomo fa passare quasi 10 metri cubi d'aria nelle 24 ore per i suoi pulmoni, si vede il numero stragrande di microrganismi che penetrano per questa via, la quale è, come voi sapete, la via più rapida per portare nell'organismo i principii infettanti o medicamentosi. Infatti le sostanze, che penetrano per il pulmone, arrivano quasi direttamente nel ventricolo sinistro, donde si diffondono in tutto l'organismo; ciò spiega l'interesse che Claudio Bernard attribuiva al metodo delle iniezioni medicamentose tracheali nei casi di urgenza.

Io so bene, che l'uomo, per una benefica disposizione, non respira, che accidentalmente, per la bocca e che l'aria penetra principalmente per le fosse nasali, le quali, per le loro anfrattuosità, rappresentano abbastanza bene la disposizione dei palloni filtri impiegati da Pasteur per purificare l'aria; ma tale filtrazione è molto spesso incompleta, poichè è per la via pulmonale che le affezioni contagiose ed infettive si trasmettono.

Io non posso qui, in una lezione puramente medica, esporvi del tutto la medicazione pulmonale antisettica, che costituirebbe per i suoi sviluppi uno dei più importanti capitoli dell'igiene moderna per quel che riguarda l'aerazione, la ventilazione e la disinfezione delle abitazioni.

Ciò che posso solamente dirvi si è che nelle diverse esperienze, alle quali voi avete assistito a proposito dell'ultima epidemia colerica, noi abbiamo dimostrato insieme con il D.r Roux e sotto l'alta direzione del Prof. Pasteur, che fra tutti i gas antisettici il più attivo ci è sembrato l'acido solforoso, massime per la forza di penetrazione che possiede. Noi abbiamo stabilito che alla dose di 20 grammi per ogni metro cubo, lo zolfo in combustione distruggeva i microrganismi nuotanti in un liquido, ed alla dose di 40 grammi per metro cubo i microrganismi allo stato secco.

Però in simili ambienti l'uomo non può vivere ed occorrerebbe quindi soprattutto di rinvenire disinfettanti liquidi o gassosi, che possano distruggere questi schizofiti, pur permettendo all'uomo di restare impunemente nell'atmosfera, in cui una tale disinfezione si pratica (*).

(*) Il Prof. Cantani, vera illustrazione della medicina italiana, il cui alto valore scientifico e clinico è a tutti noto, guidato dal fatto spe-

So che le ricerche si moltiplicano in questo campo e che si è sperato di trovare nell'ozono un agente parassiticida di simile natura, ma finora gli esperimenti eseguiti non hanno dato risul-

---

rimentale che certi microfiti, capitando in colture di dati schizomiceti patogeni, distruggono questi completamente sottraendo loro il terreno alimentare od in altro modo le condizioni di vitalità e di fertilità, ha avuto, primo nel mondo scientifico, l'idea di mettere a profitto questo potere invadente di batterii innocui per combattere con essi direttamente l'azione dei batterii patogeni nell'ammalato. E lo scorso anno (1885) ha iniziato nella Clinica alcuni esperimenti di batterioterapia cui io, seguendo le sue erudite lezioni cliniche, ebbi l'opportunità di assistere, e dei quali il principio terapeutico è abbastanza razionale dal lato della storia naturale, la quale c'insegna la legge della lotta per l'esistenza tra gli organismi diversi e la scomparsa del più debole per la vittoria del più forte.

In questo primo tentativo di batterioterapia il Cantani ha adoperato il *Bacterium termo* contro il *Bacillo della tubercolosi* di Koch, riservandosi d'impiegare lo stesso ed altri batterii innocui all'uomo, ma ostili alle colture di batterii patogeni, contro i microrganismi produttori di altre malattie. Prima però di procedere alle esperienze sull'uomo tubercolotico, ha sperimentato il *Bacterium termo* sugli animali per inoculazione, per ingestione nello stomaco, per enteroclisi, per iniezione sottocutanea, per inalazione assicurandosi in tal guisa della perfetta innocuità di questo microfito. Ecco il primo esperimento:

Trattavasi di una donna a 42 anni, figlia di padre morto per malattia toracica; essa presentava i segni fisici di una vasta caverna nel lobo superiore del pulmone sinistro, con febbre serotina, con tosse ed espettorato purulento contenente fibre elastiche e moltissimi bacilli tubercolari di Koch.

La temperatura serotina oscillava tra 38° e 39° C., l'espettorato tra 75 e 90 c. c., peso del corpo di 39 chilog.; tutto ciò sotto la cura ricostituente avvalorata dai balsamici (china, olio di fegato di merluzzo, trementina, acido benzoico, acido gallico ec.). Gli animali, cui si innestò un poco dell'espettorato, divennero tubercolotici.

Il 4 maggio si sospende ogni cura, e si cominciano le inalazioni quotidiane di gelatina liquefatta allungata con brodo di carne, contenente una ricchissima cultura pura di *Bacterium termo*, che viene nebulizzata con un comune nebulizzatore. L'espettorato va rapidamente diminuendo, fino a mancare completamente negli ultimi giorni dell'esperimento, i bacilli tubercolari vi diminuiscono, cominciando a vedervisi il *Bacterium termo* ed il 1° giugno i bacilli tubercolari mancano per la prima volta completamente negli sputi, senza mai più ricomparirvi, benchè giornalmente se ne faccia ricerca; mentre vi si trova sempre più abbondante il *Bacterium termo*. La febbre diminui-

tati tali da soddisfare le esigenze scientifiche di simili ricerche. Altri hanno pensato, ritornando ad un'idea già messa in pratica nel medio evo, che si possa impedire l'introduzione nell'econo-

---

sce, l'inferma è molto migliorata, si sente più sostenuta nelle forze, il peso del corpo negli ultimi giorni raggiunge chilog. 39.600. L'inoculazione degli sputi, dopo la scomparsa dei bacilli tubercolari, non riproduce la tubercolosi negli animali.

Sul proposito così scrive il Cantani nella nota preventiva pubblicata nella Riforma Medica, nel Morgagni e nel Gior. Intern. delle Scienze mediche:

« Il miglioramento di quest'inferma, avuto in seguito alla cura delle « inalazioni del *Bacterium termo*, è certamente notevole. Se si pensa « che qui si tratta di un caso, in cui la tubercolosi era tanto avan- « zata da produrre vasta infiltrazione e distruzione pulmonale con « formazione di ampia caverna, si può essere contenti del risultato « ottenuto. Non sappiamo ancora (perchè soltanto le autopsie di sif- « fatti ammalati ce lo potrebbero dimostrare) se il *Bacterium termo* « sarà capace di penetrare in profondo e di combattere quindi anche « i bacilli tubercolari esistenti nell'interno delle infiltrazioni tuberco- « lari del pulmone: non possiamo punto aspettarci che il medesimo « mediante semplice inalazione riesca a perseguitare i bacilli della « tubercolosi in altri organi secondariamente affetti (salvo che per « mezzo dell'iniezione diretta nel sangue dovesse riuscire anche in « questo): ma la scomparsa completa dei bacilli tubercolari dagli sputi « e la loro sostituzione per il *bacterium termo*, la finale mancanza « degli sputi medesimi, ed il miglioramento generale dell'inferma, ci « fanno pensare, che questo metodo curativo possa riuscire davvero « nei casi di tubercolosi incipiente a risultati importanti ».

Il Cantani, nel rendere noto questo primo tentativo di batterioterapia, ha promesso di continuare siffatti studii ed anche con altri batterii innocui contro altri schizomiceti patogeni, e specialmente in malattie, nelle quali la località infetta sia più accessibile ad un trattamento diretto: noi, nel far plauso all'ardito indirizzo dato dall'eminente clinico napolitano alla terapia delle malattie sostenute da microrganismi, ci auguriamo che vengano estesamente svolti ed applicati tali concetti terapeutici, che potranno riuscire utili nella pratica specialmente se si considera quanto meno facile riesce combattere le infezioni coi disinfettanti chimici, i quali riescono, nella dose richiesta per uccidere i microbi, più pericolosi all'uomo che al parassita patogeno.

Dopo la comunicazione del Cantani, il Maffucci col D.r Salama a Pisa, ed il Tomaselli a Catania hanno applicato le inalazioni del *Bacterium termo* alla cura della tubercolosi con risultati sodisfacenti, e tali da incoraggiare lo sviluppo di questo nuovo orizzonte, presentato alla terapeutica dal Cantani. *G. Traversa*

mia animale dei microrganismi che vivono nell'aria, con l'applicazione di maschere protettrici, maschere di già consigliate negli opificii industriali in cui sviluppansi polveri tossiche, e che consistono in istrati di ovatta più o meno spessi, attraverso i quali l'aria verrebbe filtrata. Io non mi fermo più oltre su questo punto, avendo voluto solo accennare a questo lato della medicazione antisettica pulmonale, poichè il mio tema, sul quale voglio maggiormente insistere, è ben altro; esso concerne la distruzione di alcuni microrganismi, che sono cagioni efficienti di affezioni pulmonali e specialmente dell'azione, che le sostanze antisettiche esercitano sopra il microbio della tubercolosi.

Allorchè sulla fine del 1882 il Koch dimostrò in un notevole lavoro la natura microbica della tisi, egli sconvolse con questa scoperta tutto il passato della tubercolosi ed ha dato una splendida dimostrazione sperimentale all'opinione sostenuta, molti anni prima, dal mio esimio collega ed amico dott. Villemin.

Villemin nel 1865 scrivendo nel suo pregevole libro sulla tubercolosi, che questa malattia era virulenta, contagiosa ed inoculabile, sollevò nel mondo medico una vera tempesta, che non era ancora cessata, quando vennero alla luce i lavori di Koch, cosicchè per molti medici, e dei più illustri, molti termini di questa definizione sembravano tuttavia discutibili. Oggidì, dinanzi all'esperimento, ogni discussione è finita e si è unanimi nel riconoscere, che il bacillo della tubercolosi sia proprio l'agente infettivo di questa malattia.

Senonchè le applicazioni di Pasteur non dovevano arrestarsi alla tubercolosi; esse dovevano modificare e scompigliare una malattia che noi consideravamo come il tipo delle malattie infiammatorie. Il 19 novembre 1883, in effetti, Friedlander, completando le prime ricerche da lui fatte nel 1882, dimostrava con esperienze definitive ch'esisteva uno schizomiceto proprio della pulmonite, ed alcuni giorni dopo, vale a dire il 30 novembre, Talamon esponeva alla Società d'Anatomia il risultato delle sue ricerche sullo stesso argomento e mostrava che, s'egli non era del tutto d'accordo con il Friedlander circa la forma del bacillo osservato, lo considerava pertanto quale agente produttore della pulmonite. Così questi esperimentatori davano ragione ai tentativi fatti nel 1877 da Klebs, il quale con il nome di *monas pulmonale* aveva descritto un microbio speciale della pulmonite.

La scoverta di microrganismi, quali fattori delle affezioni pulmonali, deve essere messa a profitto dalla terapeutica, ed al pari che, basandomi sulle nuove ricerche sperimentali, mi sono

adoperato a stabilire una medicazione antisettica intestinale, cercherò di stabilire qui i primi elementi di una medicazione pulmonale antiparassitaria.

Ed anzitutto vediamo che cosa ci può fornire l'esperimentazione ed in questa ricerca io terrò a guida soprattutto i lavori eseguiti in Francia ed in particolar modo le belle ricerche di Ippolito Martin (1), il quale ha fatto esperienze della più alta importanza sul tubercolo e sulla inoculazione di esso.

Ippolito Martin ha innanzi tutto stabilito questo primo fatto, cioè che, mediante l'inoculazione, noi abbiamo il mezzo migliore di riconoscere la natura reale del tubercolo. Allorquando, infatti, s'inocula in un animale, cavia o coniglio, corpi estranei o settici, si determinano in tali animali granulazioni più o meno diffuse in tutti i visceri e che macroscopicamente sono identiche a quelle del tubercolo. Ma ciò che permette di distinguere questi pseudotubercoli dal vero tubercolo, è ch'essi sono incapaci di riprodurre la stessa malattia in altri animali, laddove il vero tubercolo riproduce, per dir così, indefinitamente negli animali, ai quali è inoculato, la tubercolosi; sicchè prima anche della scoverta del bacillo, dal 1881 cioè, Martin potè stabilire sperimentalmente l'assioma: *Il tubercolo solo genera il tubercolo.*

Risulta da queste esperienze il fatto capitale, che, quando si voglia giudicare del valore reale delle sostanze antisettiche sulla distruzione del bacillo della tubercolosi, non basta praticare una sola inoculazione, potendo questa sola dar luogo alla produzione di granulazioni pseudo-tubercolose, ma fa d'uopo eseguirne una serie; ond'è che tutti gli esperimentatori, che non hanno avuto cura di evitare queste cause di errori, dovranno considerare i risultati delle loro esperienze abbastanza discutibili.

Ripetendo le esperienze di Arloing, Cornevin, e Thomas, (2) che avevano tentato contro i batterii del carbonchio i differenti agenti antisettici, Ippolito Martin ha alla sua volta, sperimentato questi agenti medesimi contro il bacillo della tubercolosi. Eccovi com' egli procede: schiaccia e comprime

---

(1) Hippolyte Martin, Sur la transformation du tubercule vrai ou infectieux en corps étranger inerte sous l'influence de hautes températures et de réactifs divers (Arch. de physiol., 1881, p. 93; Revue de médecine, t. II, novembre 1882, p. 905, et tome III, octobre 1883, p. 209).

(2) Soc. de biol., 10 juin 1882.

pezzi di organi seminati di tubercoli, ed il succo che n' esce, viene messo in un poco di liquido amniotico fresco di agnello, cui si aggiunge una data quantità del medicamento da sperimentare; ed è con tale processo ch'egli ha sperimentato l' acido salicilico, il bromo, l'acido fenico, il creosoto, la chinina ed il sublimato. Questi miscugli sono iniettati nel peritoneo delle cavie ed alla morte degli animali si continuano le inoculazioni, per riconoscere il valore reale delle granulazioni che si sono trovate all'autopsia.

Per l'acido salicilico le soluzioni all'1 su 500 sono incapaci di distruggere il tubercolo. Il bromo in soluzione di 1 su 10000 e di 1 su 1000 si mostra parimente inefficace; ad 1 su 500 l'azione sarebbe alquanto notevole, senonchè a questo grado le soluzioni di esso riescono caustiche. Per l'acido fenico, le soluzioni all'uno su 1000 non hanno alcun effetto, ed a 3 o 6 per 100 l'azione è dubbia, e gli effetti caustici sono evidenti. Il creosoto, così vantato nelle affezioni tubercolari, non ha potuto distruggere il bacillo della tubercolosi, neanche all'1 per 1000 e si dica egualmente della chinina. Infine il sublimato, che si considera a ragione come uno dei più potenti antisettici, si è mostrato alla dose di 1 per 1000 senz'azione sul microrganismo della tubercolosi.

Che dimostrano, o Signori, tutte queste esperienze? dimostrano che l'elemento produttore della tubercolosi offre una resistenza straordinaria a tutti i nostri agenti antisettici, e che per distruggerlo fa d' uopo nello stesso tempo distruggere i tessuti viventi nei quali esso si trova. In queste esperienze infatti, bisogna distinguere attentamente l'azione antisettica dall'azione caustica; poichè si comprende di leggieri che, quando con un agente chimico o fisico si distruggono gli elementi di un tessuto, si aboliscono conseguentemente anche le proprietà virulente di esso; ciò succede, per esempio, con il calore. Ippolito Martin ha in effetti ottenuto la distruzione del bacillo della tubercolosi con il calore, ed il tubercolo vero viene in tal guisa a trasformarsi in un corpo inerte, allorchè si oltrepassa la temperatura di 85°, e ciò avviene tanto più sicuramente se la temperatura raggiunga od oltrepassi 100 gradi.

Martin in una nota manoscritta, ch'egli ha voluto cortesemente comunicarmi, mi fa conoscere i risultati favorevoli ottenuti coll'acido fluoridrico, che sarebbe letale per il bacillo della tubercolosi all'1 per 3000 e forse anche all'1 per 4000; però non dimentichiamo anche qui il grande potere caustico di quest'acido, il quale agirebbe molto più come distruttore dei tessuti, che come vero antisettico.

Intanto tutti gli sperimentatori non sono giunti alle medesime conclusioni di Martin; ed il Vallin (1) nell'importante comunicazione fatta nel 1885 all'Accademia di Medicina, ci ha dimostrato che lo zolfo, alla dose di 36 grammi per ogni metro cubo, distrugge le proprietà virulente del succo tubercolotico. Il sublimato, secondo lo stesso autore, avrebbe la medesima azione nella proporzione di 1 per 1000, ma ad 1 per 2000 questi effetti mancherebbero; infine il nitrosilo, nella dose di 66 centigrammi per metro cubo, neutralizzerebbe ancor esso il succo tubercolotico. Il processo di Vallin differisce alquanto da quello d' Ippolito Martin; poichè egli si serve di listerelle di carta da filtro bagnate di acqua distillata e fra esse comprime i prodotti tubercolotici, indi queste carte si asciugano all'aria libera e dopo si sottomettono all'azione dei diversi agenti disinfettanti. Fatto ciò, si bagnano nuovamente nell'acqua distillata, ed il liquido che si ottiene, strizzandole, viene iniettato nel peritoneo di cavie sane.

Un medico di Allevard, il D.r Niepce, ha sostenuto inoltre che l'acido solfidrico distruggeva i bacilli della tubercolosi esistenti nell'espettorato dei tisici, e che questi espettorati, così modificati dall'acido solfidrico, divenivan impotenti a produrre la tubercolosi negli animali ai quali si inoculavano.

Un allievo della Scuola di Montpellier, il D.r Pilate, ha ripetuto coll'aiuto dei dottori Cavalier e Mairet le esperienze di Niepce, ed ha affermato che di tutti gli agenti da lui sperimentati, come il ioduro di mercurio, il sublimato, l'elenina, il timol, il iodo, l'acido fenico, l'acido borico, il più energico è appunto l'acido solfidrico. I dottori Sormani e Brugnatelli avrebbero ottenuto un'azione antibacillare con un certo numero di liquidi anche a deboli dosi (2) (*).

(*) I dottori Sormani e Brugnatelli hanno sperimentalmente studiato 36 sostanze, applicabili in terapia e capaci di neutralizzare il bacillo tubercolare degli sputi, a cui vengono unite in tenue quantità; essi hanno ricavato le seguenti conclusioni: 1° Alcune sostanze non hanno valore alcuno contro i bacilli di Koch, e sono il ioduro di argento, il ioduro di etilene, il solfato di zinco, l'olio di fegato di merluzzo, il bromo, il bromuro di canfora, l'alluminio fosforizzato, il benzoato di soda, il salicilato di soda, la naftalina, il monobromuro

(1) Vallin, Note sur les neutralisants du suc tuberculeux (Revue d'hygiène, 1883, n° 2, p. 89).

(2) Niepce, Ètude clinique sur les eaux sulfureuses d'Allevard.— Pilate, Recherches expérimentales sur le bacille de la tuberculose (Thèse de Montpellier, 1885).

Ricerche sperimentali.

Di rincontro, le esperienze fatte nel 1883 dal Prof. Coze (di Nancy) e dal D.r Simon (1) confermano completamente quelle d'Ippolito Martin. Questi sperimentatori hanno diviso le loro ricerche in tre gruppi. In una prima serie hanno mescolato 40 centigrammi di sputi di tisici, nei quali essi avevano precedentemente verificato la presenza dei bacilli, con diverse sostanze antisettiche, e dopo quarantott' ore hanno iniettato questi miscugli nella regione inguinale delle cavie. In una seconda serie, essi hanno iniettato la materia tubercolotica sola, ed immediatamente dopo praticavano, e ciò per parecchi giorni, iniezioni antisettiche sulla stessa regione, ov'erasi eseguita l'inoculazione tubercolotica. Infine in una terza serie, essi hanno cercato di arrestare negli animali affetti da tisi, l'evoluzione della malattia. Gli agenti antisettici, da loro adoperati in queste tre serie, sono stati il sublimato, l'emaliptol, l'idrogeno solforato, il creosoto, l'elenina, il timol ecc; ed i risultati ottenuti sono stati negativi per le due ultime serie di esperimenti, e per la prima solo il creosoto parve loro avesse impedito lo sviluppo locale della tubercolosi.

Conclusioni.

Che cosa bisogna conchiudere da queste ricerche sperimentali? Bisogna forse conchiudere che nell'uomo il bacillo della tubercolosi resiste a tutti i nostri mezzi terapeutici? Niente affatto:

---

di naftalina, il borneolo, il bisolfato di chinina, l'alcool assoluto, l'ozono fatto gorgogliare 2 ore e mezzo attraverso lo sputo. 2° Altre sostanze non diedero risultato apprezzabile perchè caustiche o velenose: il ioduro di metile, l'eucaliptolo, velenosi a $1/2$ centigr. per le cavie, il cloruro d'oro, il cloruro di platino, caustici a 10 centigr. 3.° Attenuarono l'azione del virus: il ioduro di etile, il ioduro di propile, l'eucaliptolo, il cloro gassoso e sciolto, il salicilato di metile, l'elenina a 20 centig.; innestati gli sputi misti con questi corpi, si ebbero tubercolosi lievi. 4.° Hanno un'azione certa, affatto neutralizzante sul bacillo tubercolare i corpi seguenti, qui scritti dal più al meno attivo: bicloruro di mercurio (5 milligr.), acido fenico (5 centigr.), naftolo (5 centigr), creosoto (10 centigr. 2 goccie), cloruro di palladio (10 centigr.), trementina (5 goccie), bromuro di etile ($1/2$ c. c.), canfora ($1/10$ della soluzione alcoolica satura), acido canforico (l. c. c. di soluzione satura), acido lattico (l. c. c.).

I risultati di queste esperienze non sono d'accordo, come si vede, con quelli riportati dal Dujardin-Beaumetz; l'ozono, secondo questi sperimentatori, non esercita alcun'azione neutralizzante sul bacillo della tubercolosi. *G. Traversa*

(1) Coze et Simon, Recherches de pathologie et de thérapeutique sur la tuberculose (Bull. de thérap., 1884, t. CVI, p. 241).

queste esperienze non ci dimostrano se non che nei detti animali, cavie e conigli, i quali presentano per lo sviluppo della tubercolosi un terreno straordinariamente favorevole, i nostri farmaci si mostrano inefficaci a distruggere il bacillo. Ma ciò non accade sperimentando su altri animali che resistono di più allo sviluppo del bacillo tubercolare, a mo' d'esempio il cane, in cui noi vediamo molto spesso fallire le inoculazioni bacillari; ed è così anche nell'uomo, nel quale, e prima e dopo la scoperta di Koch, sonvi osservazioni non dubbie di tisi bacillare perfettamente guarita. Laonde, pur riconoscendo le utili indicazioni forniteci dalle ricerche sperimentali, bisogna, per giudicare il giusto valore, riferirsi sempre all'osservazione clinica.

Trattamento antiparassitario della tubercolosi

La scoperta del bacillo e le esperienze che abbiamo enumerato, c'indicano intanto che due sono le vie, che la terapia deve d'ora innanzi seguire; colla prima cercheremo di opporci con i nostri mezzi medicamentosi alla moltiplicazione dei bacilli, colla seconda, cercheremo, la mercè di mezzi igienici, di modificare il terreno di coltura di questi medesimi bacilli.

Il Prof. Germain-Sée nella sua opera sulla tisi bacillare ha insistito lungamente sul nuovo indirizzo che dovea seguire la terapia della tubercolosi, dopo la scoperta di Koch, e quali condizioni dovea soddisfare l'agente antivirulento, ch'egli chiama *necrofitico*, per raggiungere lo scopo che ci proponiamo (1) (*).

(*) Il Prof. Sée in questa sua opera tratta con molta erudizione la gravissima e complessa quistione della tisi pulmonale, della cui terapia si occupa molto estesamente. Egli, dopo di aver parlato dell'importanza del clima che più conviene ai tisici, divide la terapia farmacologica in quattro categorie: 1.° Bisogna impedire che i parassiti vivano, si moltiplichino e si diffondano, adoperando i rimedii antiparassitarii; come il iodo, il iodoformio ed i ioduri, i quali sono nello stesso tempo medicamenti antiparassitarii, trofici e respiratorii. Può anche adoperarsi l'arsenico, il quale, sebbene è un debole antimicrobico, è un potente mezzo di risparmio ed un medicamento respiratorio attivo. 2.° Bisogna che questo agente distruttore del parassita sia ricostituente, dev'essere un *mezzo trofico*; sono per il Sée, medicamenti trofici i grassi neutri, l'olio di fegato di merluzzo, la glicerina, il latte, la gelatina, l'alcool ed i suoi derivati. 3.° Se il rimedio antivirulento non può essere trofico, almeno dev'essere un *medicamento respiratorio*; così l'ossigeno, l'ozono, l'acido benzoico, il

(1) G. Sée, Considérations générales sur le traitement antivirulent de la phthisie (Bulletin de thérapeutique, 1884, t. CVII, p. 49, et Phthisie bacillaire).

Per la prima parte, i mezzi da usarsi sono le inalazioni medicate, ovvero i medicamenti che si eliminano per la via dei pulmoni.

Per le inalazioni medicamentose, si farà uso del iodo, del iodoformio, dell'eucaliptol, del sublimato, dell'acido fenico e di tutti gli agenti antisettici, che siano meno irritanti; ond'è che il nostro maestro Piorry, quando con tanta insistenza raccomandava le inalazioni di iodo nella tubercolosi, aveva ben ragione, poichè rivolgevasi ad uno degli agenti antimicrobici più attivi.

Io credo che il iodoformio, sì commendato in questi ultimi tempi, può essere anche adoperato per queste inalazioni, poichè esso è non solo un energico antisettico, ma anche un potente sedativo.

Inalazioni antisettiche.

Voi sapete come si praticano tali inalazioni; esse consistono nel fare passare una corrente d'aria attraverso la soluzione medicamentosa; il che può ottenersi facilmente con una bottiglia, il cui turacciolo è fornito di due tubi, uno retto e più lungo, che serve a stabilire una corrente d'aria nell'interno del recipiente, l'altro più corto e ripiegato ad angolo nella sua estremità superiore, che serve ad aspirare l'aria medicata. Voi potete anche avvalervi dell'inalatore del D.r Le Fort (di Lilla) (1), in cui l'aria penetra alla superficie del liquido mediante un'apertura praticata sulle pareti della bottiglia. Le Fort pone in questa bottiglia il seguente liquido:

Canfora.	gmi.	80
Catrame	»	40
Tintura di iodo	»	40
Liquore d'Hoffmann	»	10

Potrete ancora adoperare inalatori molto più complicati, nei quali l'aria non è più aspirata dagli ammalati, sebbene lanciata da un ventilatore, come nell'apparecchio del D.r Haro, (2)

---

creosoto, la trementina: in ultimo lo zolfo, i sulfuri i quali agiscono sulle secrezioni, poi il fosforo e gl'ipofosfiti, e l'idroterapia. 4.° Ogni mezzo di trattamento che non risponda ad una di queste due indicazioni è imperfetto, ma può essere ancora utile se è un *alimento medicamentoso*; a questo gruppo ascrive gli alimenti minerali.

G. Traversa

(1) Le Fort, Sur un nouvel inhalateur et son action dans les affections pulmonaires (Bull. de thérap., 1881, t. CI, p. 342).

(2) Haro, Sur un nouveau genre d'inhalations employées à l'hôpital d'Amélie-les-Bains (Bull. de thérap., 1884, t. CVI, p. 409).

d'Amelie-les-Bains. Questi adopera principalmente il iodoformio, ed in tal caso, sia che voi facciate uso dell'apparecchio inalatore da questo medico costruito, sia che adoperiate le semplici bottiglie sopra dette, è necessario che eleviate la temperatura del liquido medicamentoso.

Voi vedete adesso funzionare in una delle nostre sale cliniche un vaporizzatore molto ingegnoso, costruito da De Linières. Quest'apparecchio, che si mette in funzione mediante un movimento di rotazione, getta nella sala vapori d'acqua carica di iodoformio, ma fa d'uopo dei mesi per apprezzare con esattezza il valore dell' uso di queste vaporizzazioni iodoformiche nei tubercolotici (*).

(*) Negli ultimi tempi Rummo ha proposto le inalazioni di iodoformio sciolto nell'olio essenziale di trementina. Ha visto, dopo l'uso di questo rimedio, diminuire la tosse e l'espettorato, abbassarsi la temperatura e sparire i sudori notturni. E questi fatti egli spiega per l'azione anestetica del iodoformio sui filetti sensitivi pulmonali del vago, per l'azione modificatrice locale, e per l'azione antisettica. Anche Sormani ha visto seguire un miglioramento generale, rapido, alle inalazioni di iodoformio fatte come cura della tubercolosi pulmonale. Dall' uso di questo rimedio nella tubercolosi, adoperato e per la via interna e per le inalazioni, io non ho mai visto negli Ospedali ricavare alcun successo, nè come rimedio sintomatico e molto meno come rimedio diretto a curare il processo morboso. E dagli esperimenti fatti nella clinica del Cantani risulta: 1.° che le inalazioni di iodoformio (sublimato da una capsula a bagnomaria, ovvero polverizzato da una soluzione terebintica con l' apparecchio di Siegle) ordinariamente aumentano la frequenza respiratoria, la tosse, la espettorazione, rendendo questa più tenue, più catarrale, e riescono facili cagioni occasionali di broncorragie: 2.° che dopo queste medesime inalazioni non si è trovato il iodo nelle urine, servendosi della reazione con acido nitrico e cloroformio. Il medesimo risultato si è avuto anche dalle urine di un infermo, il quale inalava 15 centigrammi al giorno di iodoformio con l'apparecchio portatile di Jacobelli (*atmiometro*): 3.° che il iodoformio somministrato per la via gastro-enterica accelera la combustione organica, perchè la temperatura si eleva alquanto, aumenta la quantità giornaliera dell'azoto regressivo nelle urine, diminuisce la proporzione fisiologica dell' acido ossalico nelle medesime, e fa notare facile scomparsa o diminuzione delle ossalurie sintomatiche. Nella clinica di Cantani si è dimostrato pure da Di Vestea che basta una dose minima di iodoformio, data per la via gastro-enterica, o per la via endermica, per ottenere la reazione del iodo nelle urine; ed avendo potuto convincersi che questo medicamento abbia azione cumulativa, ne trae la conse-

Inalazioni d'acido fluoridrico.

Adesso a proposito delle inalazioni antisettiche, voglio parlarvi delle esperienze intraprese in questo momento dal mio allievo, Dott. Chevp, con l'acido fluoridrico le quali han fatto il soggetto della sua tesi inaugurale (1).

Instigato dai risultati avuti da Ippollto Martin sull'azione antibacillare si rimarchevole dell'acido fluoridrico nella tubercolosi, ho pensato d' adoperare quest' acido per inalazioni; digià il dott. Bergeron aveva segnalati i buoni effetti ottenuti dai vapori di esso nella cura della difterite; col dott. Chevy mostrai dapprima che gli animali potevano vivere senza inconveniente in un' atmosfera contenente sino ad 1 su 1155 d'acido fluoridrico.

Dippiù una ricerca molto curiosa fatta nei grandi stabilimenti, nei quali si adopera l'acido fluoridrico per l'incisione sul vetro, ci ha permesso rilevare che non solo quest' atmosfera, così carica dei vapori di tal rimedio, non era nociva

---

guenza, che se le inalazioni, come egli le praticava, non davano luogo alla reazione del iodo nelle urine, ciò potrebbe significare che il iodoformio non fosse assorbito, e agisse solo localmente come pulviscolo, spiegando così i fatti clinici della maggior frequenza respiratoria, della tosse aumentata, dell'espettorazione più abbondante e più catarrale, della facilità della emottisi. Cosicchè bisogna conchiudere che il iodoformio in quel modo amministrato, come si è detto innanzi, non arrivi al parenchima pulmonale, dove troverebbe modo di assorbirsi sulla superficie eventualmente scoverta della caverna, ma che si arresti sulla superficie dei bronchi, e delle parti che meglio respirano, per favorire lo sviluppo di quei processi catarrali collaterali, i quali danno l'addentellato al corso fatalmente progressivo delle affezioni tisiche. Quanto poi all' uso interno, non avendone clinicamente ottenuto alcun vantaggio, e d'altra parte trovandolo capace di favorire il consumo organico, non si può raccomandarlo nella cura dei tisici, in cui si deve avere grandissima attenzione di attenuare per quanto è possibile il deperimento nutritivo. Tale proprietà del iodoformio di accelerare il ricambio della materia, è confermato altresì dalle esperienze di Fubini, Spallitta, e Testa, a tal punto, che quest'ultimo, notando che con l'aumento dell'urea coincide la diminuzione dell'acido-urico, propone di curare col iodoformio la gotta.

Risultati parimenti negativi hanno ottenuto all'Ospedale degl' Incurabili i Prof. Ria, Sogliano, Borrelli, Paolucci, ecc., come pure il Petteruti che si è largamente occupato della cura della tisichezza pulmonale. *G. Traversa*

(1) Chevy, De l'acide fluorhydrique, ses applications thérapeutiques (Thèse de Paris, 1885, et Bull. de thér., 15 avril 1885, t. CIX).

agli operai, ma che al contrario, gl'individui ammalati di morbi bronco-pulmonali ne avevano ricavato effetti favorevoli; e su questo punto i capi dello stabilimento sono d'unanime accordo.

Noi abbiamo dunque situati i nostri ammalati in una sala speciale larga circa 22 metri cubi, nella quale poniamo 1 granello di acido fluoridrico puro (sicchè la proporzione di questo coll'aria mescolata era di 1 su 25000) situando quest'acido liquido in una piccola capsula di piombo riscaldata anch'essa in un bagno-maria. I nostri tubercolotici resistevano così un'ora in quest'atmosfera.

Io non posso ancora dir nulla sui risultati che potranno fornirci queste esperienze; prima di pronunciarci definitivamente fa d'uopo continuare tali esperimenti per mesi ed anni. Adesso posso affermarvi che, nell'immensa maggioranza dei casi, queste inalazioni non hanno presentato alcun inconveniente negli ammalati. Alcuni hanno sofferto un poco d'irritazione alla dietrobocca, dovuta all'azione locale dell'acido fluoridrico, ma la maggior parte ne ha ricavato un certo profitto consistente soprattutto nella diminuzione dell'espettorazione. L'avvenire solo potrà dare, ve lo ripeto, il suo giudizio sulle applicazioni di questo rimedio nel trattamento della tubercolosi.

Ma permettetemi, giacchè vi parlo dell'acido fluoridrico, che io vi dica come fra tutti gli antisettici conosciuti, esso è forse il più potente antifermentativo, e nelle esperienze da noi intraprese, risulta che ne basta una quantità infinitesimale per arrestare le fermentazioni.

Perdonatemi, o signori, questa lunga digressione; ma molti fra voi hanno seguito con interesse le esperienze, delle quali vi ho fatto testè menzione, ed io ho creduto opportuno riassumervele brevemente. Ritorno dunque al mio soggetto, e vi indico, fra i mezzi da impiegare contro la tisi, anche le polverizzazioni antisettiche.

Polverizzazioni.

Le nebulizzazioni, a mio avviso, sono di molto inferiori alle inalazioni, giacchè non è se non eccezionalmente che le sostanze polverizzate arrivano nell'interno del pulmone. Tuttavia il D.r Miquel pretende avere ottenuto buoni risultati nei tubercolosi con le nebulizzazioni della soluzione seguente:

Biioduro di mercurio	centigmi.	50
Laudano di Sydenham.	gmi.	10
Acqua distillata	«	1000 (1)

(1) Miquel, Des Antiseptiques (Annuaire de l'Observatoire de Montsouris, 1884, p. 563).

Iniezioni parenchimatose.

Per avere un'azione più immediata dalle soluzioni asettiche, si è consigliato d'iniettare direttamente nel parenchima polmonale le soluzioni antivirulente. Questa pratica è stata tentata in Germania da Hiller, che ha fatto in tre suoi malati iniezioni parenchimatose di sublimato in soluzione.

In Francia, il prof. Lépine ed il suo allievo Truc hanno rinnovato le esperienze. Ecco il modo col quale essi procedono: essi impiegano dell'alcool a 90° contenente una proporzione di creosoto variabile da 2 a 4 per 100; si servono per praticare queste iniezioni, della siringa di Pravaz munita dell'ago n° 1 dell'aspiratore Dieulafoy; su quindici infermi hanno praticato venticinque iniezioni, ed hanno così introdotto nel parenchima pulmonale da parecchie goccie fino a 15 e 20 centimetri cubici di queste soluzioni.

I risultati sembrano molto incerti, ed in taluni ammalati affetti da lesioni avanzate appena hanno osservato qualche sintoma di miglioramento. Sicchè Lépine e Truc fanno le maggiori riserve sul valore curativo definitivo di queste iniezioni parenchimatose; quanto a me, faccio plauso a queste riserve, e sino a nuove pruove, giudico siffatta pratica più dannosa che utile (1) (*).

(*) In Italia il Prof. Riva ha tentato le iniezioni nel parenchima pulmonale di sostanze medicamentose, che sono riuscite innocue; ha veduto scemare la temperatura serotina, ma poco o nulla i fenomeni obbiettivi nei casi da esso così curati.

Recentemente Reichert in una conferenza, tenuta all' Associazione medica di Meclemburgo, ha proposto una nuova cura locale della tubercolosi pulmonale, dalla quale egli avrebbe ottenuto qualche buon successo, avuto riguardo all'impotenza dei mezzi curativi finoggi posseduti dalla terapia, non escluse le iniezioni parenchimali di sostanze antisettiche. Questo metodo consisterebbe nella iniezione di liquidi medicamentosi nella trachea e rispettivamente nel bronco del lato malato; esso sarebbe di facile esecuzione colla guida del laringoscopio e permetterebbe, siccome l' Autore ha dimostrato negli animali, la penetrazione del liquido iniettato fin nei più piccoli bronchi, ed inoltre la esatta valutazione della dose e della concentrazione dei medicamenti, che debbonsi adoperare. Per compiere tale pratica sugli ammalati vi ha però di bisogno di un certo esercizio da parte del medico nelle pratiche laringoscopiche e di una certa tollerabilità da parte dell' infermo, il quale avverte dopo l' iniezione una passeggiera sensazione di bruciore, segnatamente nella parte del pulmone rico-

(1) Lépine et Truc, Des injections intra-parenchymateuses dans la tuberculose (Lyon médical, t. XLVIII, p. 5, 3 mai 1885).

Si comprendono infine, sempre per quest'azione antimicrobica, i buoni risultati che si possono ritrarre dalle esalazioni

---

nosciuta affetta dall'esame fisico ed una transitoria dispnea. Il liquido sembra pervenire nei pulmoni in maggior copia, se l'iniezione è fatta non durante l'inspirazione, ma sul finire dell'espirazione, perchè allora viene inspirato prima che possa agire su di esso l'urto della tosse. Al buon esito contribuisce la lunghezza della parte del tubo ripiegata da pervenire sul piano della glottide, perchè per quanto più in giù il getto del liquido tocca la parete tracheale, tanto meno liquido è ricacciato fuori dalla tosse e tanto minore è la sensibilità. La iniezione sarebbe ben tollerata dalla mucosa bronchiale; nè vi ha timore che possa provocare emottisi, anzi queste in taluni infermi si arrestarono colla pratica di tali iniezioni.

Riguardo ai liquidi medicamentosi, il Reichert nella tisi incipiente, soprattutto nel semplice catarro degli apici con simultaneo ispessimento nella località, ha usato con molto vantaggio la soluzione di cloruro di zinco nella proporzione di $^1/_4$—$^1/_2$ per $^0/_0$: così ha visto cessare la tosse e l'espettorato, il polso rendersi più quieto e spesso normale, ritornare l'appetito e migliorarsi lo stato generale. Nei casi più gravi l'uso degli olii eterei per queste iniezioni pulmonali non solo presenta il vantaggio, che tali sostanze vennero benissimo tollerate in proporzione relativamente forte (3—6 $^0/_0$) dalla mucosa tracheale e bronchiale, ma lasciò sperare pure che, evaporandosi l'olio etereo alla temperatura del corpo, potesse spiegare la sua azione anche sulle parti pulmonali, ove non giungeva direttamente il liquido iniettato, e nuocere così in generale allo sviluppo dei bacilli. L'olio d'eucalipto diede risultati ottimi, minore profitto invece si ricavò dagli olii di mirra, di menta piperita, pini pumilionis e dal timolo. L'acido salicilico infine, combinato all'olio di menta piperita diede i risultamenti migliori e più rapidi: all'uopo ogni giorno fu praticata una iniezione del seguente miscuglio:

Acido salicilico puro	gmi.	1—2
Olio di menta piperita	»	3—6
Acqua distillata.	»	200

In 60 casi, con tale metodo di cura, Reichert ottenne risultamenti positivi, cioè notevole miglioramento dello stato generale, espettorazione più facile, tosse più rara, respirazione più libera, diminuzione prima e poi scomparsa della febbre, aumento dell'appetito e del peso del corpo.

Tale trattamento fu specialmente utile, quando esisteva tosse ed espettorato commisto o non a sangue, con o senza febbre, ma la infiltrazione non era molto estesa, non eravi caverna nè rilevanti ulcere laringee. Giovò spesso nei catarri incomplicati degli apici e nei casi lievi d'uno stato infiammatorio cronico, catarrale delle parti più

di talune acque minerali, dalle quali si svolge acido solforoso od acido solfidrico, come per es. ad Allevard.

Medicazione interna.

Internamente sono sempre i farmaci, quali il creosoto, la trementina, i solforosi, che potranno adoperarsi a cagione della loro eliminazione per la via pulmonale; ma qual si fosse l'energia, che si attribuisce a questi agenti antimicrobici, essi devono cedere il posto ai modificatori del ricambio organico. Sino a che, con una conoscenza più esatta del bacillo della tubercolosi e dei metodi di cultura di esso, non si giunga a costituire, siccome per il carbonchio e per la rabbia, un virus attenuato che, inoculato nell' uomo, lo preservi dallo sviluppo di questi bacilli, noi dobbiamo rivolgere i nostri sforzi a creare in tutti gl'individui, predisposti alla tubercolosi, un terreno sfavorevole alla cultura del bacillo. Laonde, in tal caso, fa d'uopo avvalerci di due fattori: l'aria e l'alimentazione (*).

---

profonde della trachea. Non fu creduto utile nell'esacerbazione acuta di una tisi pulmonale cronica, e controindicato nelle ultime settimane dello stadio finale, per la grande perdita di forze del malato. Ad ogni modo anche nell'avanzata diffusione dell'infiltramento pulmonale ed in una vasta formazione di caverne, Reichert notò benefici effetti, in quanto che gl'infermi si sentirono migliorati, con migliore appetito e sonno più tranquillo, e per un certo tempo potettero riprendere la loro occupazione. *G. Traversa*

(*) Il Prof. De Renzi ha fatto numerose esperienze, nella sua Clinica, sul valore terapeutico del creosoto nella tubercolosi, ed ha visto che, per ottenere da questo rimedio un effetto marcato e decisivo nella cura della tisichezza pulmonale, occorre somministrarlo in dosi molte elevate.

Ecco la formola che adopera:

Pr.	Creosoto puro di faggio	gmi.	5
	Alcool ad 80°	»	100
	Sciroppo semplice	»	200

M. Da 1 a 20 cucchiai da tavola al giorno. Ogni cucchiaio in un bicchiere d'acqua zuccherata.

Il suddetto Professore consiglia di cominciare da 1 solo cucchiaio, cioè da 15 gmi. di liquido al giorno, per accrescere la dose di un cucchiaio tutti i giorni, potendosi arrivare sino a 12, 16 cucchiai, senza produrre fenomeni d'intolleranza, anche in infermi di tisichezza con gravi disturbi intestinali.

Il primo effetto del creosoto, secondo i risultati ottenuti da De Renzi, è di diminuire il secreto dei bronchi e delle caverne pulmonali e poi la tosse. — L'escreato perde il carattere purulento e di-

Sebbene non possediamo ancora dati precisi intorno all'azione dell'aria a differenti pressioni sul microrganismo della tubercolosi, e a tal riguardo, per pronunciarci definitivamente, si richie-

---

viene più bianco o spumoso. — Un altro effetto rimarchevole ottenuto, è di migliorare la nutrizione, tanto da aversi l'aumento progressivo e rapido del peso del corpo. — Solo la febbre resiste a lungo a questo metodo di cura; anzi è l'ultimo dei fenomeni a scomparire; sicchè l'infermo presenta un senso di benessere con miglioramento di tutt'i sintomi, associato però ad una elevazione febbrile della temperatura.

Lo stesso Professore, che si è molto occupato del trattamento della tubercolosi, adoperando inalazioni di gas acido solforoso, di iodoformio e trementina, di iodo, di gas idrogeno solforato, di vapori nitrosi ecc., ha anche sperimentato le inalazioni di ozono su 13 ammalati ottenendo le seguenti conclusioni:

1. Il peso del corpo è aumentato in 7 casi, diminuito in 6.

2. Le forze generali e la forza dinamometrica in 8 casi sono aumentate; in 5 sono rimaste stazionarie.

3. La febbre in 3 casi è diminuita, in 4 è rimasta stazionaria, in 6 è aumentata.

4. La frequenza del polso in 5 casi è diminuita, in 8 si è accresciuta.

5. La frequenza del respiro in 6 casi è diminuita, in 3 non ha subito alcuna modificazione, in 4 è aumentata.

6. La capacità respiratoria in 8 casi è aumentata, in 4 è rimasta stazionaria, in 1 è diminuita.

7. La pressione inspiratoria è aumentata in 8 casi: in 1 è rimasta stazionaria.

8. La pressione espiratoria in 6 casi è aumentata, in 2 non si è modificata.

In 3 casi gli infermi hanno avvertito sensazione penosa di oppressione e costrizione allo sterno: tale fenomeno si è verificato nella prima applicazione soltanto.

9. La tosse in 2 casi è scomparsa, in 4 è diminuita, in 7 non ha subito alcuna modificazione. In 2 casi al primo giorno di cura vi fu una esacerbazione della tosse, passeggiera.

10. L'espettorato in 6 casi è diminuito, in 1 è scomparso, in 1 ha continuato a mancare, in 3 è rimasto stazionario, in 2 è aumentato.

11. I fatti fisici in 1 caso sono scomparsi perfettamente: in 4 casi i rantoli, prima scarsi, non si sono più notati durante le inalazioni: in 5 essi sono diminuiti, in 2 non si sono modificati ed in 1 sono aumentati.

12. *Urine*. La quantità è aumentata in 7 casi, diminuita in 6: il peso specifico è aumentato in 6 casi, diminuito in 7: l'acidità si è notevolmente accresciuta in 7 casi, non si è modificata in 4: i prin-

dano nuove ricerche, si può fin da ora prevedere, che le grandi altitudini siano poco favorevoli ai bacilli della tubercolosi e che esse anzi li distruggano. La legge stabilita da Jourdanet, il quale vuole che a certe altezze la tisi non esista più, trova una certa conferma nel fatto che i microbi sono tanto più rari nell'aria, quanto più si sale ad una grande altezza sul livello del mare.

Alimentazione.

Riguardo all'alimentazione, il metodo vantato da Debove, (1) ha già dato prove di sè, ed è oggidì riconosciuto da tutti che, nei casi in cui l'integrità del tubo digerente lo conceda, si può con la eccessiva alimentazione osservare un miglioramento ed anche la guarigione dei tubercolotici.

L'importante lavoro di Broca e di Wins (2) ci ha fornito sul proposito osservazioni concludenti, ed il mio discepolo, D.r Pennel, ha pubblicato nel 1882 una serie di fatti, in cui la benefica azione di questa iperalimentazione era evidente (3), ed io sono meravigliato che i medici omeopatici, che spendono per il trattamento igienico spesso cure meticolose, abbiano respinto, siccome ha fatto il D.r Jousset, l'uso della iperalimentazione con le polveri di carne, per adoperare invece un regime vegetale.

Non è mio intendimento di tornare qui a diffondermi sulle particolarità di tal genere di alimentazione. Voi già sapete che, la mercè di una preparazione migliore delle polveri di carne, possiamo mescolare queste con la cioccolata e con gli sciroppi; noi quindi non adoperiamo più oggidì il *gavaggio*, riser-

---

cipii solidi sono aumentati in 6 casi e diminuiti in 7: l'urea finalmente ha presentato un aumento in 7 casi, in 3 si è mantenuta a un dipresso come prima della cura, in 2 è diminuita.

13. I sudori in 2 casi sono rimasti assenti: in 10 non hanno subito alcuna modifica, in 1 sono leggermente aumentati.

14. Le funzioni gastro-enteriche in 1 caso sono migliorate, in 5 sono state regolari come prima della cura, in 6 hanno continuato a presentare gli stessi disturbi che prima, in 1 sono peggiorate.

(1) Debove, Du traitement de la phthisie pulmonaire par l'alimentation forcée (Union méd., 1881, n. 161 et 162, et Bull. de thér., 30 nov. 1884, t. CI, p. 25).

(2) Broca et Wins, Recherches sur la suralimention envisagée surtout dans le traitement de la phthisie pulmonaire (Bull. de thér., 1883, t. CV, p. 289).

(3) Pennel, De l'alimentation chez les phthisiques (Bull., de thér., 1882, t. CII, p. 85).

bandolo esclusivamente per gl'infermi, che hanno dilatazione di stomaco ovvero vomiti alimentari. Anche in questi casi io ho abbandonato la *gaveuse*, di cui mi servivo, e non uso se non il tubo di Debove, tubo che, per la sua resistenza e per il piccolo volume, s'introduce nello stomaco senza la minima difficoltà.

Io posso affermarvi, che nei tubercolosi, i quali hanno anoressia profonda e tenace ovvero che vomitano gli alimenti sotto l'influenza di un modesto sforzo di tosse, l'alimentazione praticata mediante questo tubo vi darà qualche volta eccellenti risultati; sotto la influenza di essa, ritorna l'appetito, si ristorano le forze, e mentre gli alimenti, introdotti per la bocca, sono vomitati, i miscugli alimentari, introdotti direttamente nello stomaco, sono sopportati benissimo. Io attribuisco dunque alla iperalimentazione una parte importante nella cura asettica della tubercolosi, ed essa sembra che costituisca, a mio modo di vedere, il più potente modificatore del terreno di cultura del microbio patogeno.

Come vedete, se la scoverta di Koch non ha ancora modificato la terapeutica della tisi pulmonale, essa nondimeno ci ha permesso di dare una spiegazione scientifica dell' azione della maggior parte dei rimedii da noi usati, e per questa medesima ragione essa costituisce un grande progresso, che niuno potrebbe negare e dal lato della terapia e dal lato soprattutto della profilassi. Il gran fatto della contagiosità della tubercolosi è oggidì ammesso da tutti senza contestazione, e da ogni parte si veggono gl'igienisti ed i medici adoperarsi a tutt'uomo a stabilire le basi scientifiche della igiene di questa malattia. Considerate, o signori, che nel 1884, al momento in cui io faccio questa lezione, due anni appena ci separano dalla scoverta del bacillo della tubercolosi; ed a vedere il numero considerevole dei lavori, che sono dopo di essa venuti alla luce, è da sperare che verrà un giorno, in cui meglio illuminati sul modo di svilupparsi e sull' esistenza del bacillo della tubercolosi, noi giungeremo a distruggere o ad attenuarne gli effetti.

LEZIONE NONA

SULLA MEDICAZIONE PLEURALE ANTISETTICA

Signori,

Nell'ultima lezione vi parlai su quali criterii oggi si deve stabilire la medicazione pulmonale antisettica, ed a tal proposito, insistetti con particolarità speciale sul trattamento antiparassitario della tubercolosi; ora per completare quest' argomento, voglio dirvi qualche cosa sull'applicazione del metodo antisettico nelle malattie pleurali: ciò sarà il soggetto di questa breve conferenza.

Vi sono due metodi, che hanno profondamente modificato la cura delle affezioni pleurali; e questi sono da una parte le punture aspiratrici e dall' altra la pratica comune della pleurotomia.

Puntura della pleura.

Dopo che Dielafoy rese facile il metodo dell' aspirazione, una delle prime applicazioni di esso fu fatta principalmente contro i versamenti pleurici, e si vide al principio di questa applicazione, pungere indistintamente tutti i versamenti dai più voluminosi ai più piccoli, si videro anche dei medici, fra cui il mio compianto maestro Behier, sostenere che bisognava con una sollecita aspirazione estrarre il liquido dal petto, appena i segni fisici permettessero di riconoscere il minimo versamento. Questo entusiasmo dei primi giorni non si calmò, se non quando Besnier con cifre indiscutibili venne a dimostrarci che la mortalità della pleurite, dopo la pratica del metodo aspiratore, in luogo di abbassarsi, si era al contrario elevata.

Pur riconoscendo che in questo aumento della mortalità bisognava tener conto senza dubbio di una maggiore intensità morbosa della malattia, si ammise nondimeno che l'esagerazione, nella pratica, delle punture poteva avervi una certa parte. Quelli che adottarono questo modo di vedere, si basarono soprattutto sulle idee che oggidì dominano in chirurgia, vale a dire sulla possibile penetrazione di alcuni microrganismi mediante queste

punture. Laonde, per renderle innocue, si applicarono a questa piccola operazione le regole dell'antisepsi chirurgica, ed è perciò che vediamo Debove proporre d'immergere il trequarti ed i tubi dell'aspiratore Potain in un apparecchio, che poteva innalzare la temperatura di essi al di là di 100 gradi.

L'essere intanto questo apparecchio molto complicato ne ha reso difficile l'uso, ed oggi invece la regola è di lavare tutte le parti dell'aspiratore Potain con forti soluzioni di acido fenico; di bagnare con diligenza il trequarti nell'alcool ed infiammare questo, infine di ungere lo strumento con vaselina fenicata.

Pleurotomia.

Ma il metodo antisettico è stato soprattutto adoperato per la pleurotomia, e bisogna riconoscere ch'esso abbia in molti punti modificato quest'operazione: ma prima di venire a queste modificazioni, desidero di parlarvi di un piccolo mezzo innocuo, che vi permetterà di riconoscere la esistenza e la natura del versamento pleurale e che consiste nell'uso della vostra siringa per iniezioni ipodermiche.

Quando voi avete dei dubbii sulla esistenza di liquido nella pleura o sulla natura di esso, basta fare con questa siringa una puntura in uno spazio intercostale ed aspirare il liquido versato nella pleura. Questa puntura, ch'è appena sentita dall'infermo e che voi potete praticare col pretesto di calmare il dolore del paziente, vi renderà in molti casi, vel ripeto, grandi servigi, tanto più che essa riesce assolutamente innocua.

Dopo che Moutard Martin tracciò le regole della pleurotomia, quest'operazione è divenuta di pratica comune, ed io ho già mostrato in una delle mie *Lezioni di clinica terapeutica* i meravigliosi risultati che se ne ottengono, riferendo la statistica del maestro, che su 70 malati affetti di pleurite purulenta non tubercolosa, ha ottenuto 57 guarigioni. Notate, che a proposito di queste pleuriti purulente, tubercolose o non, noi abbiamo oggi un mezzo di confermare la nostra diagnosi e di basare anche con sicurezza la prognosi; questo mezzo consiste nella ricerca dei bacilli nel liquido purulento.

Io non posso in questa lezione tracciarvi nuovamente tutta la tecnica operativa della pleurotomia, che ho esposto dettagliatamente nelle mie *Lezioni di clinica terapeutica* (1), e passo solo ad indicarvi le modificazioni recentemente apportatevi, per l'insieme delle quali l'operazione ha avuto il nome di *pleurotomia antisettica*.

---

(1) Dujardin-Beaumetz, Lezioni di clinica terapeutica. Parte VI. Trattamento dei versamenti pleurici.

Ma, sia che si tratti di pleurotomia antisettica o di pleurotomia secondo si praticava altra volta, quel che oggidì è ben certo si è, che quest'operazione può eseguirsi senza dolore. Voi sapete che, non potendo assoggettare alla cloroformizzazione gli ammalati, ai quali si fa subire la pleurotomia, si era consigliato di adoperare l'anestesia locale ottenuta mediante le polverizzazioni di etere, ma questa aveva un inconveniente ed era di determinare dolori vivi nel momento della reazione e di produrre emorragie talora molto difficili ad arrestare.

Anestesia nella pleurotomia.

Oggidì noi possediamo un mezzo, che ci permette di fare in ogni tempo l'operazione senza produrre dolore, e questo, voi lo avete già supposto, è il cloridrato di cocaina. Io l'ho di recente usato in due dei miei ammalati e ne ho ottenuto un ottimo risultato.

Uso della cocaina.

Eccovi come procedo: con una soluzione al cinquantesimo di cocaina fo due iniezioni nello spazio intercostale da incidere, e sulla linea tracciata con il lapis dermografico, linea che deve seguire il mio bistori, fo una iniezione di una siringa intera ai due punti estremi di essa linea, ed ho cura di spandere col dito il liquido, iniettato, nel tessuto cellulare sottocutaneo. Aspetto cinque a sei minuti, poi procedo all'incisione dei tessuti, la quale non produce niun dolore ed è solo quando si sono colpite le parti profonde dello spazio intercostale e si arriva ad incidere la pleura, che gli ammalati risentono qualche dolore.

Voi quindi potrete, d'ora innanzi, adoperare questo mezzo; e poichè vi parlo d'iniezioni sottocutanee, permettetemi di dirvi che voi potete con lo stesso mezzo calmare i colpi di tosse tanto penosi e molesti che prova l'infermo, allorquando avete dato uscita al versamento, ma in questa circostanza è l'iniezione di morfina che voi dovete praticare, e la farete allorchè l'incisione della pleura è terminata e l'infermo comincia a tossire.

Pleurotomia antisettica.

Vengo ora al punto capitale di questa lezione, cioè alla pleurotomia antisettica.

Condizioni per il successo.

L'empiema, qualunque sia la cura adoperata, non può guarire se non mediante il combaciamento dei due foglietti della pleura, il quale non può avvenire se non quando o il pulmone viene a porsi in contatto con la parete costale, mantenuta immobile, ovvero la parete costale cedevole ed elastica può applicarsi sul pulmone, più o meno restato fisso alla colonna vertebrale. Da questo primo fatto risultano due conclusioni importanti per la prognosi: desse sono, che più le pareti costali saranno mobili e più saranno recenti le false membrane, maggiori saranno le probabilità di guarigione. Per la prima con-

clusione, si spiega la costante guarigione dei versamenti pleurici di natura purulenti nei bambini, e la guarigione definitiva sempre più rara a seconda che gl' infermi sono più innanzi negli anni.

Estlanger, mediante un processo molto ardito ed ingegnoso, ha, come sapete, proposto di rimediare a questo inconveniente, creando negli individui avanzati negli anni, con la resezione delle costole, delle pareti mobili agli ascessi pleurali; in Francia Bouilly, Perier, e Berger hanno applicato con più o meno successo questa operazione; dico con più o meno successo, perchè nei due casi, che mi è stato dato di osservare, si è ottenuto un notevole miglioramento, è vero, ma gli ammalati sono restati nondimeno con una fistola pleurale. Tuttavia accanto a questi semi-successi bisogna collocare il buon risultato, che quest'operazione ha dato in uno dei nostri più valenti e simpatici chirurgi, il quale deve ad essa una guarigione del tutto completa.

La seconda conclusione si riferisce in particolar modo al pulmone, e noi dobbiamo per quanto è possibile, aprire l'ascesso pleurale, prima che l'organizzazione delle false membrane abbia fissato il pulmone contro la colonna vertebrale con briglie resistenti e difficile a rompere. Laonde tutti i medici e chirurgi, che hanno consigliato la pleurotomia antisettica, hanno domandato che l' operazione fosse precoce, vale a dire eseguita appena siasi osservata la purulenza dell'essudato. È questa una condizione necessaria all'esito felice dell'operazione, poichè in tali casi si vuole ottenere, per dir così, una riunione per prima intenzione delle pleure pulmonale e costale.

Bisogna dunque, affinchè quest'operazione dia i risultati che si ha il dritto di sperare, cioè la guarigione completa e definitiva dell' empiema, in un periodo di tempo di tre a cinque settimane, che si tratti d' infermi giovani con pareti costali cedevoli ed elastiche, ovvero con pleuriti purulente nel loro inizio. Allorquando, invece, si apre molto tardivamente l' ascesso pleurale, ovvero l' infermo è di età avanzata con cartilagini quindi ossificate, il metodo detto *antisettico* non è più applicabile e noi dobbiamo ricorrere alla pratica antica, ed anche in questo caso bisogna sempre temere che l' infermo non rimanga con una fistola pleurale più o meno abbondante.

Regole della pleurotomia antisettica.

Le regole della pleurotomia antisettica sono state in Francia fissate da Debove, da Lucas-Championière, e soprattutto dal mio antico discepolo, oggi mio collega, il D.r Moizard, che si è reso uno dei più convinti partigiani della pleurotomia.

Voi troverete del resto, in un lavoro pubblicato da Hache e nelle tesi di M. Kraft e dei dottori Guinart e Le Couédic, quanto occorra per lo studio di quest'argomento (1).

Queste regole consistono nell'adoperare nelle medicature i processi più minuti della medicatura antisettica, vale a dire di operare nell'atmosfera listeriana, di bagnare tutti gli strumenti, le spugne ed i tubi da drenaggio in forti soluzioni d'acido fenico, e finita l'operazione, applicare la medicatura di Lister per intero, cioè il silk, la garza fenicata, il mackintosh, l'ovatta salicilata ecc.

Desiderandosi l'uscita completa del pus, si deve in questi casi praticare l'incisione quanto più in basso è possibile, vale a dire sul margine superiore della sesta costola. L'incisione si esegue come nell'operazione ordinaria, cioè a strato a strato, ed avendo sempre cura di seguire il margine superiore della costola inferiore; aperta la pleura, s'introduce il dito nella cavità di questa e con la guida di esso s'introduce il bistori bottonato e s'ingrandisce l'apertura pleurale.

Dopo che l'essudato è uscito, fate una lavanda con la soluzione di acido borico satura, che si prolungherà sino a quando il liquido non fuoriesca dalla ferita perfettamente chiaro.

Alcuni medici vogliono che, terminata la prima lavanda, si proceda ad una seconda, fatta con una soluzione di cloruro di zinco o di sublimato; ma io non veggo risultarne grande vantaggio, e per parte mia non l'ho mai usato. Fra le soluzioni antisettiche in uso, ve ne ha una, che voi dovete bandire assolutamente, ed è la soluzione fenicata; le lavande fenicate della pleura, come avete potuto osservare nella mia clinica, hanno dato risultati funesti ed apportato un vero intossicamento con raffreddamento e sintomi gravi, che hanno accelerato la fine dell'ammalato.

Dopo la lavanda porrete un tubo di drenaggio, che fisserete mediante un filo, che lo attraversa e che gira intorno al torace. A proposito di questo drenaggio, voi sapete che io adopero una specie di flauto di Pan, costruito da Galante, flauto di Pan costituito da una serie di tubi di drenaggio tagliati a differenti

---

(1) Moizard, De la pleurotomie septique et antiseptique (Revue des maladies des enfants, 1884). — M. Kraft, Traitement de l'empyème par la pleurotomie antiseptique (Thèse de Paris, 1884, p. 153). — Guinard, Du meilleur mode de traitement de la pleurésie purulente (Thèse de Paris, 1884). — Le Couédic, De la pleurotomie antiseptique (Thèse de Paris, 1885).

altezze e che sono mantenuti da un disco, che ottura l'apertura pleurale. Questo flauto di Pan, applicabile nei casi ordinarii di pleurotomia, non lo è egualmente nella pleurotomia antisettica, ed a voi basterà di porre un grosso tubo di drenaggio ovvero una serie di tubi, che lascerete nell'apertura da voi praticata, avendo cura di fissarli fortemente, attraversandoli con un filo forte e resistente, giacchè la letteratura registra un certo numero di osservazioni, in cui si son veduti i tubi cadere nella cavità pleurica, in seguito a sforzi inspiratorii ovvero a movimenti dell'infermo.

Si applica in seguito la medicatura di Lister completa, che si ricopre di una certa quantità di ovatta; di poi non si procede, e questo è il punto capitale, a rinnovare la medicatura, se non il più raramente possibile, come pure non si farà più alcun'altra lavanda del petto. Così, tranne che il liquido non prenda un odore putrido, non si rinnoverà la medicatura se non ogni tre o quattro giorni, secondo che l'ammalato è più o meno bagnato dal liquido, che cola dalla pleura. Resta stabilito però, che la medicatura si rinnoverà sempre sotto l'atmosfera fenicata e con tutte le regole del metodo antisettico. In ognuna di queste medicature si estrarrà il tubo di drenaggio, e si accorcerà ogni volta, a misura che la cavità si va restringendo.

Seguendo queste regole, se avete un malato, che presenta le condizioni di cui ho parlato innanzi, voi potete ottenere la guarigione definitiva senza fistola in un periodo di tempo, che varia da tre a cinque settimane. Riferendosi alle statistiche pubblicate, si vede per esempio, in quella pubblicata da M. Kraft, che su 19 casi di pleurotomia nell'adulto, in 12 casi, nei quali la pleurotomia è stata seguita da ripetute lavande, si sono avuti due morti, laddove nei 7 casi trattati con una sola lavanda si sono avute sette guarigioni. M. Kraft quindi pretende che l'operazione dell'empiema con la pleurotomia precoce completamente antisettica e con una sola lavanda sia un'operazione così poco grave, che si può avere la pretensione di guarire l'empiema quasi sempre.

Ciò io temo sia una grande esagerazione, poichè la lavanda unica, che ha l'importanza maggiore nella pleurotomia, porta un risultato che non dipende per nulla dal metodo adoperato, e che deriva invece da circostanze inerenti all'infermo; ond'è che appena il pus acquista un odore cattivo, qualsiasi partigiano della pleurotomia antisettica raccomanda di ritornare alle lavande ripetute della pleura con liquidi antisettici, come noi praticavamo altre volte.

Pur riconoscendo che la pleurotomia precoce ed antisettica deve essere sempre applicata in sul principio, per cercare di ottenere la riunione, per prima intenzione, dell'ascesso pleurale, il che è un vantaggio di grande momento, bisogna ammettere che in un gran numero di casi questa riunione non potrà ottenersi e bisognerà venire alle lavande ripetute della pleura.

Tali sono i punti, sui quali io desideravo richiamare la vostra attenzione, riguardo alla medicazione pleurale antisettica.

LEZIONE DECIMA

SUI MEDICAMENTI ANTITERMICI

Signori,

Desidero oggi dar cominciamento allo studio della medicazione antitermica, e mi propongo espletarlo in tre successive conferenze. Nella prima studierò i rimedii antipiretici, che noi conoscevamo fino a questi ultimi tempi; nella seconda parlerò della resorcina, dell'antipirina, della kairina e della tallina; e finalmente nell'ultima conferenza mi occuperò delle indicazioni e controindicazioni dell'antipiresi.

Fin da quando Runge, nel 1834, ricavò l'acido fenico dal catrame di carbon fossile, i chimici hanno estratto dai residui della fabbricazione del gas da illuminazione sostanze di una importanza sempre più crescente, tanto che questo gas, il quale in questa fabbricazione era ritenuto come l'elemento più importante, oggi non è, dal punto di vista industriale, se non un prodotto secondario. Le materie coloranti, l'anilina ed i suoi derivati, i fenoli e gli oxifenoli oggidì costituiscono uno dei più importanti rami della industria chimica.

La medicina si è largamente giovata di questo gruppo di corpi. Dapprima vi ha trovato medicamenti di un grande valore antisettico; in prosieguo, quando ha voluto applicar questi alla medicazione interna, ha dimostrato che tutti o quasi tutti avevano la curiosa proprietà di abbassare notevolmente la temperatura. Questo fatto ha permesso di stabilire una nuova classe di medicamenti, i medicamenti antitermici.

Ma, affinchè voi possiate ben comprendere l'intima azione di questi diversi rimedii, mi sembra necessario riassumere in poche parole le recenti ipotesi fatte sulla febbre e sulla ipertermia.

Febbre.

La febbre, come ben sapete, è caratterizzata essenzialmente da due grandi sintomi: l'aumento della frequenza del polso e l'aumento del calore. Dacchè si è introdotto il termometro

nello studio delle malattie, il secondo sintoma è divenuto sempre più importante, ed oggi mettiamo l'esame del polso in un posto affatto secondario. È dunque l'ipertermia, che costituisce il fatto di maggior rilievo nella febbre, alla quale assegniamo qui la sua vera etimologia (*febris*: da *fervere*, bollire, riscaldare).

Teoria della febbre.

Per dare spiegazione della ipertermia febbrile, molte teoriche sono state enunciate, e allorquando desse si comprendano con un colpo d'occhio generale, si vede che le si possono raggruppare in due grandi classi: nell'una i fisiologi hanno basato la loro ipotesi sull'aumento delle combustioni organiche, nell'altra, per contrario, non viene ammesso siffatto aumento. Oggi, malgrado le esperienze di Charvot e quelle ancora più recenti di Maurel, tutti convengono nell'ammettere l'aumento delle combustioni, e se in qualche circostanza, sono esistite opinioni tanto opposte su questo punto speciale dello studio della febbre, ciò è avvenuto perchè i fisiologi non si eran messi nelle identiche condizioni sperimentali.

Aumento delle combustioni nella febbre.

Voi sapete, o signori, quale sia il mezzo più pronto e più clinico per giudicare l'attività delle combustioni, che si compiono nell'organismo: esso consiste nell'esame dell'urea. Quando si vuole apprezzare l'aumento delle combustioni organiche nei febbricitanti la mercè del processo suddetto, bisogna fare il paragone della quantità d'urea, escreata nelle ventiquattr'ore, non già con quella emessa da un uomo che si alimenti sufficientemente, ma bensì con la quantità di urea emessa da un individuo digiuno. Quando allora si fa così questo paragone, si vede che sempre la febbre aumenta la produzione dell'urea.

Inoltre le esperienze di Liebermeister mostrano esservi anche aumento nell'acido carbonico espirato. Infine l'applicazione soprattutto della calorimetria ci prova in modo certo, che l'individuo febbricitante emette più calore dell'uomo sano, e che siffatta produzione di calore sta in diretto rapporto con un aumento delle combustioni chimiche dell'organismo. In tal guisa le teorie di Traube e di Hueter, i quali volevano che la ipertermia della febbre fosse unicamente dovuta a modificazioni della circolazione capillare, debbono oggi essere completamente abbandonate.

Ma, col dire che la febbre è dovuta ad un aumento delle combustioni organiche, si sposta la quistione e non si risolve il problema: quindi si è andati ancora più oltre. Dal principio Liebermeister ci ha dimostrato che nella febbre vi era una modifica nella regolarizzazione del calore. Che cosa è

mai questa regolarizzazione del calore? Non è altro che il fatto seguente: con mezzi artificiali noi possiamo aumentare la temperatura dell' uomo, ma, dal momento che cessa l' azione di questi mezzi, si ritorna sempre alla normale temperatura di 37 gradi. Sicchè l'uomo nelle condizioni fisiologiche tende sempre a portare la sua temperatura ad una cifra uniforme, mentre nella febbre all'incontro, la temperatura è regolata in una maniera abnorme (*).

Lo studio della regolarizzazione della temperatura nella febbre era di molta importanza, ma non risolveva assolutamente la quistione, giacchè a noi importa sapere il perchè si produca tale abnorme regolarizzazione. A tale riguardo sono state invocate due grandi cause: alcuni hanno trovato nel sistema nervoso il punto di partenza di quest' alterazione, altri inve-

---

(*) Le opinioni dei patologi sulla essenza del processo febbrile sono ancora discordi e la dottrina della febbre è ben lungi dall'essere costituita su basi sicure. Molte teorie quindi sono state emesse sul proposito, ed a spiegare l' anormale aumento della temperatura febbrile si sono invocati parecchi fattori: od una diminuzione nella dispersione del calore animale (Traube), od un aumento nella produzione di esso, o la contemporanea esistenza di una diminuzione nella dispersione ed un aumento nella produzione del calorico, o finalmente, secondo il Murri, straordinarii processi biochimici.

Essendosi pensato che l'aumento di calore nella febbre debbasi riferire semplicemente ad un aumento del metabolismo o della disaggregazione dei tessuti, alcuni sperimentatori hanno mostrato che siffatto incremento delle metamorfosi chimiche è dovuto alla paralisi di un certo centro termico inibitorio, il quale perciò non spiegherebbe più sul processo metabolico la sua azione moderatrice. Però, secondo altri, non è possibile spiegare la grande produzione e perdita di calore, che ha luogo nella febbre, col solo fatto di un'aumentata attività chimica. Laonde Ord, presidente della Società Medica di Londra, ha emesso recentemente una nuova teoria della febbre. Si ammette generalmente, egli dice, che nel processo di accrescimento dei tessuti complessi per semplici prodotti alimentari vi è perdita di calore, che è reso così latente: questo concetto Ord avvalora con taluni esperimenti sul crescere delle piante. Nella febbre questo processo formativo, secondo l' Autore, è disturbato, il calore non è più imprigionato, ma si rende libero e va ad unirsi al calore prodotto dalla eccessiva combustione dei tessuti. Sicchè nella febbre, per effetto della disordinata influenza nervosa, trovansi alterati tanto il processo formativo quanto il processo riduttivo. Tale teoria, se non esatta, è certamente abbastanza ingegnosa. *G. Traversa*

ce l'hanno riposto nel sangue; da ciò son venute poi le teoriche nervose ed umorali della febbre.

Teorie nervose.

Claudio Bernard, basandosi sulla rimarchevole esperienza del taglio del gran simpatico nel coniglio, che, come sapete, cagiona un innalzamento di temperatura abbastanza notevole nell'orecchio del lato dove si è fatta la sezione del nervo, aveva riposto in questo il centro moderatore delle combustioni chimiche, che avvengono nell'economia animale; e per lui la febbre era la conseguenza della paralisi di questa porzione del sistema nervoso. Taheschichin, operando sulla protuberanza anulare dei conigli, ha determinato un aumento della temperatura del corpo; in questo modo egli ha localizzato nell'istmo dell' encefalo il centro regolatore della temperatura. Vulpian non accetta nè il gran simpatico nè l'istmo del cervello quale sede della calorificazione, ma pensa che qualsiasi modificazione apportata al sistema nervoso con cause o dirette o indirette avrà per conseguenza la modificazione delle combustioni organiche e perciò la produzione della febbre. Questo è quel che riguarda le teoriche nervose. In quanto alle dottrine umorali, tutti sono d'accordo nell'ammettere la parte importante che il sangue esercita nel processo febbrile. Però taluni opinano essere queste alterazioni primitive, laddove altri credono che desse siano affatto secondarie.

Teorie umorali.

Lo studio dei nuovi medicamenti antitermici ha permesso di pronunziare un giudizio definitivo su questa quistione? Niente affatto, o signori; e voi or ora vedrete che, se vi sono medicamenti che abbassano la temperatura agendo sul sistema nervoso, ve ne sono altri al contrario, che danno lo stesso effetto col modificare profondamente il sangue e principalmente i globuli di esso.

Medicamenti antitermici.

Gli agenti antitermici, presi nel loro insieme, possono dividersi in due grandi gruppi: coll' uno si abbassa la temperatura sottraendo, con mezzi fisici, le calorie prodotte dai fenomeni della combustione organica; coll' altro invece si ottiene l' abbassamento della temperatura, agendo direttamente sul sangue o sul sistema nervoso.

Bagni freddi,

Il tipo del primo gruppo è rappresentato dal trattamento della piressia mercè il bagno freddo. Voi mi permetterete ch' io sia breve su questo argomento; tale quistione recentemente è stata discussa all' Accademia, a proposito del trattamento della febbre tifoide col metodo detto di Brandt, discussione alla quale io ho preso parte attiva; ho del resto esposto nelle mie *Lezioni di Clinica Terapeutica* ciò che di que-

sto metodo io pensava. I fatti che sono in seguito successi, non mi hanno per nulla rimosso dalla mia convinzione, e persisto a credere che l'impiego del bagno freddo, come rimedio antipiretico, ed in particolar modo nella febbre tifoide, resta e resterà un metodo eccezionale. Sottrarre infatti calore all'economia mediante mezzi fisici non vuol dire opporsi alla produzione di esso (*).

(*) Al Congresso medico di Wierbaden si è a lungo discussa la quistione dell'antipiresi a proposito dei nuovi rimedii, atti a conseguirla, e si è anche trattata l'azione dei bagni freddi nella cura della ipertermia febbrile. Liebermeister, che ha da parecchio tempo proclamato, nella cura antipiretica, le sottrazioni di calore coi bagni, preferendole alla cura antipiretica interna che egli adopererebbe come riserva, quando i bagni fossero riusciti insufficienti od esistessero speciali contro-indicazioni, come per esempio, la debolezza cardiaca, è di nuovo ritornato sull'argomento insistendo sull'utilità dei bagni freddi nella cura delle elevate temperature, e sulla loro superiorità ai rimedii antitermici interni finora conosciuti. Egli infatti, è di opinione che l'effetto del bagno non è soltanto quello di abbassare la temperatura: nel bagno freddo si raffredda la pelle sola, mentre la temperatura interna aumenta qualche poco per un aumento delle combustioni interne, dovute ad un'azione regolatrice speciale. Però nella febbre il potere regolatore per una sopraproduzione di calorico è meno esteso, i centri termici soccombono nella lotta, e, quando il bagno è alquanto prolungato, la temperatura realmente si abbassa. Oltre all'abbassamento di temperatura, il metodo dei bagni solleva l'ammalato, previene le complicazioni e salva la vita: spesse volte avviene che la caduta della temperatura, si produce specialmente dopo che la sottrazione del calore è terminata. Tali opinioni di Liebermeister furon sostenute dallo Strumpell di Lipsia e da Jakch di Vienna.

Anche su quest'argomento il Professor Naunyn di Königsberg ha pubblicato nel 1884 il risultato delle sue esperienze (Centralbt. f. klin. Medicin N. 45). Questi dice che il bagno freddo ha, secondo l'esperienza clinica, il vantaggio di diminuire nelle ipertermie il consumo organico, di aumentare la diuresi, di render più libero il sensorio, di aumentare l'appetito e la forza del polso ecc.

Tutti questi vantaggi, più che all'abbassamento di temperatura, vengono dal Nounyn riferiti all'azione che il bagno freddo esercita sulla circolazione, facendo da una parte contrarre in via riflessa tutti i vasi dell'organismo e dall'altra agendo direttamente sulle pareti dei vasi cutanei, che ancor essi si contraggono: quale risultato di entrambi questi fenomeni si avrebbe un aumento nella pressione del sangue, che regolarizza la circolazione in tutti gli organi.

Il Bauer poi, partendo dal fatto, che la sola elevazione di tem-

Passo dunque immediatamente al secondo gruppo dei medicamenti antitermici, i soli soltanto che desidero oggi esporvi.

Essi si suddividono alla loro volta in due ordini: quelli cioè che agiscono sul sangue, e quelli al contrario che esercitano la loro azione sul sistema nervoso.

Emissioni sanguigne.

Fra le medicazioni che agiscono direttamente sul sangue, bisogna mettere in prima linea le emissioni sanguigne. Se in altri tempi si è consigliato ed applicato con tanto rigore il metodo antiflogistico, ciò si fu, perchè questo metodo, tanto nelle malattie infiammatorie che nelle piressie, produceva il seguente doppio effetto: sollevava da una parte il polso, mentre dall' altra abbassava la temperatura; in una parola combatteva una delle manifestazioni più percettibili delle malattie infiammatorie, la febbre. Considerate infatti ciò che si produce nel corso d'una febbre tifoide, quando sopraggiunge una emorragia intestinale di media intensità: la temperatura si abbassa quasi immediatamente, e sul tracciato termico della

---

peratura non dev' essere riguardata come la causa unica di tutti i più gravi sintomi febbrili, ma che bisogna tenere piuttosto considerazione di un altro momento ancora più interessante, qual'è la infezione, crede che a rendere meno efficaci le sostanze infettive, gli antipiretici medicamentosi hanno un' azione di gran lunga inferiore alla sottrazione diretta di calore ottenuta coi bagni freddi, i quali operano non solo sottraendo calore, ma ancora ed in modo assai più intenso sul sistema nervoso e circolatorio e sui processi organici di decomposizione, rendendo l'organismo più resistente e ponendolo in istato di vincere nella lotta contro gli agenti patogeni. Ciò potrebbe spiegare la circostanza che il bagno modera soltanto, ma non combatte completamente l'elevazione di temperatura.

Nè manca del resto chi non divide l'ottimismo dei clinici tedeschi su questa grave quistione dei bagni freddi, a causa della reazione che sopravverrebbe e che determinerebbe l' ascensione più o meno rapida della curva termica.

Volendo abbassare la temperatura mediante l'acqua fredda, possono adoperarsi od il bagno intero, od i bagni gradatamente raffreddati proposti da Ziemssen, o le affusioni fredde, adoperate principalmente dal Curie, o l' inviluppo freddo, consigliato dal Niemeyer. Il Winternitz suole fare praticare nella febbre l' impacco nel modo seguente: si spiega una grande coperta di lana e sopra di questa si pone un lenzuolo bagnato in acqua fresca; s' involge l'ammalato nel lenzuolo e nella coperta e si fa rimanere bene avvolto per 5 a 6 minuti, e poi si passa in altro lenzuolo bagnato e poggiato sulla coperta di lana già preparata. Questo impacco può ripetersi parecchie volte nel corso del giorno, secondo le circostanze. *G. Traversa*

malattia, voi vedete questa emorragia accompagnata da una notevole depressione della temperatura, che si prolunga fino al giorno seguente e che si può assolutamente paragonare a quella che si produce coll'amministrazione di un medicamento antitermico, quale il solfato di chinina, l'acido salicilico, l'antipirina ecc. (*)

Passo ora allo studio dei medicamenti interni, capaci di abbassare la temperatura. Ma prima di farvi la storia più completa degli ultimi antitermici — la cairina, la tallina, la resorcina e l' antipirina — e di quelli che li avevano preceduti come l' acido salicilico, l'acido fenico, debbo dirvi poche parole su due medicamenti adoperati già da lunghissimo tempo nelle febbri e nelle infiammazioni, cioè del tartaro stibiato e del solfato di chinina.

Tartaro stibiato.

Il tartaro stibiato è un potente antiflogistico, e come il salasso abbassa la temperatura in modo considerevole, determinando un complesso di sintomi molto analogo, per quel che riguarda la parte termica, a ciò che vediamo prodursi nel periodo algido del colera, per cui si è dato il nome di *colera stibico* a questo quadro sintomatico. Una depressione di simil genere non si otteneva senza danno; e numerose erano le osservazioni, nelle quali, in seguito all'uso smodato del tartaro emetico, si notavano disordini irreparabili da parte del tubo digerente. Oggi la cura antiflogistica con questo rimedio è stata completamente abbandonata, e voi vedrete nel prosieguo di queste conferenze, che noi possediamo mezzi atti ad abbassare la temperatura, molto più energici e molto meno dannosi.

Chinina.

I sali di chinina, se restano ancora quale rimedio sovrano contro l'intermittente e le febbri palustri, come antipiretici si mostrano inferiori ai rimedii, di cui debbo tesservi la storia. Per ottenere effetti antitermici molto apprezzabili nelle pires-

---

(*) Non evvi dubbio, che con un abbondante salasso, la temperatura elevata per lo stato febbrile, possa rapidamente abbassare ed aversi anche una diminuzione dei disturbi, che accompagnano l' aumento di temperatura e specialmente dei sintomi cerebrali. Però, come conseguenza della perdita di sangue, segue uno stato di collasso più o meno grave, il quale nelle febbri di lunga durata, aggrava le condizioni dell'infermo, poichè colla sottrazione di sangue si è diminuita la resistenza dell' organismo contro la malattia e favorito il pericolo di una paralisi cardiaca. Per queste ragioni è ormai bandita dalla pratica l'indicazione delle sottrazioni sanguigne, allo scopo di determinare un abbassamento termico. *G. Traversa*

sie, fa d'uopo darne dosi considerevoli; e come bene aveva osservato Croqua de Mirande nel 1840, Boucher de la Villejossy e soprattutto Monneret, allorquando si vuole, ad esempio nella febbre tifoide, abbassare la temperatura col solfato di chinina, bisogna amministrare questo medicamento a grammi. Tali dosi esagerate di farmaco non riescono certamente senza danno alcuno per l'organismo; oltre ai disordini che si producono da parte del cervello, si producono ancora, siccome ha ben dimostrato Laborde, gravi disturbi nel cuore, caratterizzati da una vera miocardite, la quale va ad aggiungersi alle lesioni cardiache molto bene osservate nella dotienterite e nelle malattie infettive e virulente da Desnos, Huchard, Hayem ecc. (*). In qual modo agisce il solfato di chinina per abbassare la temperatura? Su questo proposito si possono fare due ipotesi. Nell'una si può invocare l'azione antifermentescibile di esso, poichè non è improbabile che esista una qualche cosa, la quale tenda ad avvicinare il processo febbrile ad un processo di fermentazione; infatti un gran numero di sostanze antitermiche sono sostanze antifermentati ve. Ciò che dico del solfato di chinina può anche attribuirsi all'acido fenico, all'acido salicilico, alla resorcina ecc. L'altra ipotesi molto più probabile, è che i sali di chinina abbassano la temperatura agendo direttamente sui centri termogenetici dell'asse cerebro-spinale. Non è da dubitare menomamente sull'azione ch'essi esercitano sui centri nervosi; il susurro alle orecchia, le vertigini ed i disturbi cardiaci indicano abbastanza che il cervello e specialmente la parte superiore

(*) I sali di chinina, tentati come abortivi nell'ileo-tifo, non solo non rispondono allo scopo, e ne sia pruova splendidissima le numerose cure fatte col chinino e mai riuscite, ma dati a dosi alte e quotidiane per ottenere l'antipiresi, come alcuni praticano, sono, come a ragione disse il Ria in una sua lezione di terapia clinica, nocivi agli ileo-tifosi. Di questo parere è anche il Prof. Cantani. La ragione di questo maleficio dei chinacei nell'ileo-tifo è riposta nelle alterazioni anatomo-patologiche della mucosa intestinale, sulla quale il chinino opera da rimedio irritante, massime perchè esso non viene in tali circostanze assorbito e rimane sulla mucosa, già sede di catarro specifico sino alle ulcerazioni, quasi come un corpo estraneo, spiegandovi la sua azione locale irritante. Inoltre le alte dosi di chinino, capaci di produrre abbassamento di temperatura, favoriscono negli ileo-tifosi, precisamente per questa proprietà irritante, lo sviluppo delle enterorragie e della peritonite perforatoria, siccome chiaramente risulta dalle osservazioni cliniche del Prof. Ria. *G. Traversa*

del midollo, dove si trovano i centri della termogenesi, sono attaccati dai sali di chinina.

Non debbo passare sotto silenzio la digitale, la quale è un medicamento che non solo diminuisce il numero delle pulsazioni, ma che agisce ancora manifestamente sulla temperatura. Hirtz ed i suoi discepoli hanno lungamente insistito sul valore antitermico o meglio antipiretico della digitale, da essi amministrata nelle piressie e con particolarità nella febbre tifoide. Questo metodo di trattamento, che Wunderlich aveva preconizzato già nel 1862, e che Hirtz ha applicato in Francia nel 1869, consisteva nel dare agli ileo-tifosi di ora in ora, una cucchiaiata da tavola di un infuso di 75 centigrammi ad 1 grammo di digitale in 100 grammi di acqua. All'infuori dei discepoli di Hirtz, che hanno continuato questa medicazione, sembrerebbe che la fosse da tutti abbandonata. Ed io per parte mia, credo che questo abbandono sia giustificato dalle seguenti ragioni: riconosco che la digitale sia un medicamento antitermico, ma è un antitermico dannoso non solo per l'azione emeto-catartica che possiede, ma specialmente per la sua azione sul cuore.

Infatti la digitale alla dose di un grammo al giorno, può produrre effetti tossici e generare una vera asistolia; e ciò tanto più facilmente, in quanto che nell'ileo-tifo, come nelle altre malattie infettive, il cuore, siccome or ora ho detto, è alterato nella sua muscolatura.

Si può invocare questa stessa azione sul cuore per escludere dalla medicazione antitermica l'aconitina e la veratrina; questi due medicamenti abbassano in verità la temperatura, ma per ottenere quest'effetto, fa mestieri provocare fenomeni di avvelenamento, che possono essere molto gravi. Non accade lo stesso del medicamento di cui vado a parlarvi, cioè dell'acido salicilico, che appartiene a quella serie aromatica, della quale fan parte tutti i rimedii su cui dovrò in ultimo intrattenervi (*).

(*) La moderna farmacologia ha negato completamente alla digitale la virtù di abbassare la temperatura animale, poggiata sulla falsa credenza della esclusiva genesi meccanica della temperatura, che si voleva far dipendere dal fregamento dell'onda sanguigna nelle pareti interne delle arterie, e sulla proprietà attribuita ad essa di diminuire la pressione laterale del sangue nelle arterie. Oggi si è chiaramente dimostrato come la digitale, amministrata a dosi terapiche, riesce un eccitante del cuore ed aumenta la pressione sanguigna. Sicchè

Acido salicilico.

L'acido salicilico è stato il primo medicamento di questa serie, applicato alla cura delle piressie. Questi primi saggi datano dal 1874 e furon fatti da Buss; fu nel 1875 che Reiss lo adoperò nel trattamento della febbre tifoide. Si fece così ritorno alla primiera applicazione della salicina, isolata nel 1827 da Leroux, da Vitry-le-Francois, e che era stata adoperata nella cura delle febbri intermittenti. L'anno seguente Stricher lo applicò alla cura del reumatismo articolare acuto, fondando in tal modo le basi della medicazione salicilica, che ogni giorno dà brillanti risultati nella cura di questa dolorosa malattia.

L'acido salicilico è un antitermico, e, fino alla scoverta dell'antipirina, era il rimedio più attivo e forse anche meno nocivo. Per abbassare la temperatura, fa mestieri amministrarne dosi abbastanza considerevoli di esso o di salicilato (per l'azione antitermica il primo è molto superiore al secondo) ; bisogna dico, darne 1, 2, 3, 4, e financo 7 grammi al giorno, prendendone 50 centigrammi ogni ora. Questa è la pratica di Vulpian e di Hallopeau, i quali si sono mostrati i partigiani più convinti della medicazione salicilata nella cura della febbre tifoide.

L'azione dell'acido salicilico è molto analoga a quella del solfato di chinina; ed è probabile che abbassi la temperatura, spiegando un'azione sui centri regolatori di essa (*). Ma gli stessi

---

anche non negando la teoria meccanica invocata dagli antichi, la digitale dovrebbe aumentare la temperatura, perchè arrivando nei tessuti maggior copia di sangue, viene ad aumentarsi il processo di ossidazione organica.

Colle dosi elevate si ha è vero l'effetto antipiretico, ma esso è dovuto, siccome succede per tutti i veleni e specialmente per i narcotici-acri, all'avvelenamento dell'organismo, avvelenamento che mette l'infermo, massime nella febbre tifoide, in uno stato di profonda prostrazione e nel pericolo di una paralisi cardiaca. Per tutte queste ragioni la digitale, considerata sia scientificamente sia praticamente, non è un rimedio antitermico, ed al pari del salasso e del tartaro stibiato deve essere del tutto abbandonata, quando si vuole rispondere all'indicazione antitermica. *G. Traversa*

(*) Dalle ricerche fatte dal Prof. Maragliano risulta, che il salicilato di sodio diminuisce la quantità di acido carbonico eliminato e determina pure una dilatazione vascolare, al pari dei sali di chinino ; a differenza però che col salicilato questi due fatti avvengono in minori proporzioni. Sicchè il Maragliano è d'opinione, che entrambi questi rimedii agiscano apportando modificazioni nel disperdi-

inconvenienti, segnalati per il solfato di chinina, debbono anche riferirsi all' acido salicilico. I disturbi cerebrali, ch' esso determina, non sono senza inconvenienti nè senza danni; e, pur riconoscendo i vantaggi di questo medicamento come antitermico, dobbiamo affermare che, se occupa il primo posto nella cura del reumatismo acuto febbrile, occupa invece un posto secondario nel trattamento delle ipertermie febbrili: riguardo poi alla sua azione nelle febbri intermittenti, questa è quasi nulla.

Acido fenico.

L'acido fenico è stato utilizzato nella febbre prima dell'acido salicilico; ma solo dal 1880, cioè a dire dopo i lavori di Deplats, di Lilla, abbiamo un'applicazione veramente scientifica dell'acido fenico nel trattamento delle febbri ed in particolar modo nella febbre tifoide. Skinner nel 1873 lo aveva consigliato nel trattamento della febbre; Pécholier nel 1874, Tempesti nel 1877 avevano anche adoperata questa medicazione, ma a dose tanto debole da far supporre che molto probabilmente dessa non sia stata fatta a scopo antitermico.

L'acido fenico è un antitermico molto potente, e si son viste dosi relativamente piccole, 2 grammi ad esempio, determi-

---

mento del calorico da un lato, e delle combustioni organiche dall' altro.

L'acido salicilico, od il salicilato di sodio si elimina per l'urina in parte inalterato, in parte metamorfosato in acido salicilurico ($C^9H^5AzO^4$). Per riconoscerne in questa la presenza si adopera, come consiglia il Renzone, il percloruro di ferro, col quale forma una colorazione violaceo-scura, o rossastro-scura; l'aggiunta dell'acido solforico fa scomparire interamente tale colorazione ed il liquido ritorna limpido ed incoloro, od appena tinto nel fondo in giallastro. Però la resorcina, al pari dell'acido salicilico, dà col percloruro di ferro una colorazione bruna, fuligginosa, tendente al giallastro od al violaceo, che per entrambi i farmaci scomparisce all' aggiunta dell' acido solforico, rimanendo il liquido appena tinto in giallastro. In tal caso l' acido nitrico non altera il calore, nè dà reazione alcuna con entrambe le sostanze: però l'aggiunta della potassa caustica in eccesso lascia distinguere la resorcina dall' acido salicilico; giacchè colla prima forma nel liquido una massa fioccosa giallo-dorata, e col secondo ripristina più dilavata la colorazione violacea, ottenuta col percloruro di ferro.

Bisogna notare, che l' acido acetico, l' acetone e l' acido etil-diacetico, potendosi trovare nell' urina, specialmente diabetica, dànno col percloruro di ferro una colorazione rossastra, bruna o chiara, la quale può mentire la presenza dell' acido salicilico; in tal caso l' urina, bollita un poco, non dà più la detta colorazione, poichè i tre prodotti sopraddetti o si volatilizzano o si decompongono. *G. Traversa*

nare abbassamenti di parecchi gradi. Tali abbassamenti di temperatura si accompagnano a sintomi gravi: la pelle si copre di sudore, la respirazione si fa ansante; vi è una depressione generale delle forze dell'organismo: tutto ciò fa sì che l'acido fenico, pur essendo un potentissimo rimedio antitermico, è un medicamento dannosissimo; imperocchè i suoi effetti antitermici sono dovuti all'azione che esercita sul sistema nervoso e sui globuli sanguigni. Infatti l'acido fenico abbassa la temperatura diminuendo il potere respiratorio del sangue, e noi dobbiamo bandire dalla terapeutica questi antitermici sanguigni, che vengono ad aumentare le alterazioni del sangue che accompagnano tutte le piressie infettive. Sicchè come antitermico, l'acido fenico oggi è abbandonato, e ciò per la ragione che noi abbiamo trovato antitermici similmente possenti ma meno dannosi, siccome vi dimostrerò nella prossima lezione, dedicata specialmente ai nuovi medicamenti antipiretici (*).

(*) La presenza dell'acido fenico nelle urine si constata parimente col percloruro di ferro; si ottiene una colorazione bruno-fuligginosa, talvolta tendente al verdognolo o bluastro, la quale coll'acido solforico scomparisce, colorandosi il liquido in fondo leggermente in giallo-rossastro. Però per distinguere questa colorazione da quella che si ottiene colla resorcina e coll'acido salicilico, il Prof. Renzone consiglia che si aggiunga all'urina, già scolorata per l'azione dell'acido solforico, l'acido nitrico ordinario (nella proporzione di circa 1 centim. cubo per ogni b. c. c. d'urina) il quale mentre non altera la tinta per l'acido salicilico e per la resorcina, produce coll'acido fenico una colorazione rosso-bruna e poi un precipitato rosso-sangue sporco, insieme ad una viva effervescenza: inoltre evvi la reazione con l'ammoniaca e col nitrato di argento a caldo, che dà un copioso precipitato nero. *G. Traversa*

LEZIONE UNDECIMA

SUI NUOVI MEDICAMENTI ANTITERMICI

Signori,

Nell'ultima lezione vi ho parlato del solfato di chinina, dell'acido salicilico e dell'acido fenico come rimedii antitermici, oggi completerò quest' argomento, parlandovi della resorcina, dell'antipirina, della cairina e della tallina.

Resorcina.

La resorcina, che due chimici viennesi, Hlassiwetz e Barth, avevano ricavato trattando il galbano colla potassa, è stata in prosieguo ottenuta da Koener per via sintetica, ed oggi fa parte del gruppo dei fenoli. Quando è pura, si presenta sotto forma di bei cristalli di un bianco splendente, è solubilissima nell'acqua ed, al pari dell'acido salicilico, produce una rimarchevole colorazione violetta in presenza del percloruro di ferro. In ultimo offre la curiosa proprietà di dare origine, in contatto dell' acido solforico e dell' acido ftallico, alla fluorescina, della quale basta qualche goccia per dare all'acqua una fluorescenza molto notevole. Da questa mescolanza dell' acido ftallico e solforico si ricavano i più bei colori; il che fa occupare alla resorcina un posto importante nella fabbricazione delle materie coloranti.

Questa sostanza è eminentemente antiputrida ed antifermentativa. Fin dal 1877 il D.r Andeer, che ha studiato sotto tutti gli aspetti l'azione della resorcina, ha fatto conoscere le numerose applicazioni che questa poteva avere in terapeutica, ed io stesso nel 1880 ho fatto le prime applicazioni in Francia di questo medicamento, e troverete nell'importante lavoro del D.r Ippocrate Callias, mio discepolo, il risultato delle nostre ricerche (1).

---

(1) Hippocrate Callias, De la résorcine et de son emploi en thérapeutique (Thèse de Paris, 1880). — Dujardin-Beaumetz, Bulletin de thérapeutique (juin et juillet 1881). — Revue de Hayem, 15 janvier 1881, n° 62. — Ramonet, Traitement de la fièvre ty-

L'analogia che esiste tra l'acido fenico e la resorcina, ha fatto applicare questa nella cura delle febbri e particolarmente in quella della febbre tifoide. In Germania la si è molto vantata come antitermico, Lichthein afferma che amministrata a dosi generose di 2 a 4 grammi nella febbre tifoide, determina un notevole abbassamento di temperatura. Le osservazioni che mi è stato possibile di raccogliere, non mi hanno offerto siffatti vantaggiosi risultati, e tanto nel reumatismo articolare quanto nella febbre tifoide non ho osservato abbassamenti di temperatura considerevoli; però amministravo la resorcina a dosi frazionate di 50 centigrammi senza mai oltrepassare la dose di 2 grammi in una giornata.

Il mio collega Desnos ha ripreso all'Ospedale della Carità gli studii sul potere antitermico della resorcina; ed i risultati, ai quali è pervenuto e che troverete riportati nella tesi del D.r Peradon (1), confermano in parte le conclusioni che io avevo formulato. Infatti egli ha notato un'azione quasi nulla della resorcina nel reumatismo articolare acuto, ma un reale abbassamento di temperatura nella febbre tifoide, allorquando la si somministra a dose di 2 a 3 grammi — dose che devesi ripetere due a 3 volte al giorno, in modo da prescriverne 6 a 10 gmi. nelle ventiquattr'ore; quest'azione però è di poca durata (*).

(*) L'Andeer ed il Brieger sono stati i primi a studiare l'azione fisiologica della resorcina; quest'ultimo ne ha per il primo fatto rilevare il potere antitermico. Secondo il Brieger la temperatura, in seguito alla somministrazione di essa, si abbassa rapidamente, ma si eleva subito sorpassando spesso perfino il grado di prima.

Il Cohn ha studiato sperimentalmente quest'azione antipiretica ed ha ottenuto notevoli oscillazioni nella temperatura, la quale subiva un abbassamento rapido, ma di breve durata e seguìto subito dopo

phoïde par l'acide phénique (Archives de médecine, avril 1882). — J. Andeer, Eilentende Studien uber das Resorcin zur Einfuhrung desselben in die praktische medicin, Wurtzburg (A. Stuber's Buch et Kunsthanlung, 1880). — Lichthein, Blatter für Scheweiger Artzte (Correspondanz, n° 14, 1880, et Tribune méd., n° 628 et 630, 1880). — D.r W. Murrel (de Londres), A case of poisoning by Resorcin (Medical Times and Gazette, 22 octobre 1881, p. 486). — Dubois-Raymond, Archives de 1879. Supplément B. D. S., 61; L. Brieger zur Kenntniss des physiologischen, Verhaltens des Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin und ihrer Entstehung im Tierkœrper.

(1) Peradon, Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de la résorcine (Thèse de Paris, 1882, n° 217).

Io ne aveva abbandonato l'uso nel trattamento del reumatismo e della febbre tifoide non solamente per la sua impotenza, quale rimedio antitermico, ma ancora per i fenomeni tossici

---

da una nuova elevazione. Il Cattani, che in Italia si è occupato dello studio della resorcina, assicura di non aver visto negli ammalati febbrili scomparire la febbre con quella prontezza osservata dal Lichteim; ha però, come gli altri sperimentatori, constatata la manifestazione di profusi sudori. Il Lichteim e poi il Janicke non hanno mai visto sopravvenire in seguito all'uso della resorcina collasso, che sarebbe stato osservato colle dosi capaci di dare un abbassamento della temperatura, da altri osservatori: il che sarebbe di accordo cogli esperimenti fatti da Cohn sull'azione del rimedio sul cuore. Secondo il Cohn, a dosi elevate, la resorcina paralizza la muscolatura del cuore ed indebolisce la funzione dei ganglii, mentre a medie dosi paralizza soltanto il miocardio, senza spiegare alcuna influenza sugli elementi nervosi.—Dal complesso degli studii sin'oggi fatti sulla resorcina si può concludere, che il suo valore antipiretico è quasi illusorio, poichè non è di nessuna utilità un abbassamento della temperatura, che dura pochissimo tempo e che va congiunto a sintomi d'intolleranza; quindi sarebbe assolutamente inutile, se non dannoso, l'uso della resorcina nelle piressie alte e permanenti, come ad esempio, nella febbre tifoide.

Però nelle febbri miasmatiche palustri sembra possa essere di qualche utilità e sostituirsi in alcuni casi ai sali di chinino. Infatti il Lichteim in due casi di febbre intermittente a tipo quartanario, colla somministrazione di 2 grammi di resorcina prima dell'accesso, non vide ricomparire gli attacchi febbrili, e Janicke in due casi di intermittente a tipo terzanario, somministrando la medesima dose durante l'apiressia, constatò un simile effetto.

Il Kahler in tre casi d'intermittente quotidiana ha potuto verificare l'influenza sulla rimozione degli accessi febbrili; egli afferma che dopo la prima dose, gli accessi riapparvero con maggiore frequenza di ciò che si ha somministrando la chinina, ma notò che la resorcina ha il vantaggio di diminuire notevolmente l'intensità dell'accesso, anche somministrandola al principio di esso. Il D.r Ugo Bassi su 20 ammalati di febbre intermittente ha ottenuto 17 casi di guarigione, somministrandone 2 — 3 gmi. nel corso del giorno. Il Prof. Maragliano, che ha studiato anche l'effetto della resorcina sul tumore splenico, confermando in taluni casi la riduzione di esso, abbastanza marcata, già asserita da Kohler ed in pochissimo grado ottenuta poi dal De Renzi, ha somministrato il rimedio in molte malattie febbrili, ricavandone buoni effetti soltanto nella febbre intermittente miasmatica. Nel 1884 il D.r Righi ha pubblicato nell'Ann. univ. di Med. e Chir. circa 100 osservazioni d'infermi, quasi tutti affetti da febbre malarica, ed ha concluso che la resorcina è *un mezzo*

che ho osservati. Essa è un medicamento irritante e nello stesso tempo tossico; e nelle esperienze fatte in compagnia del D.r Ippocrate Callias, abbiamo osservato che, quando si giunge alla dose di 30 centigrammi per ogni chilogramma di peso del corpo, si determinano nei cani fenomeni convulsivi e la morte, se si spinge la dose sino ai 90 centigrammi per ogni chilogrammo di peso del corpo. Negli animali morti per gli effetti della resorcina, abbiamo riscontrato congestioni viscerali ed in particolar modo congestioni polmonali molto intense, al pari degli animali avvelenati con l'acido fenico.

L'uomo sembra più suscettibile degli animali all'azione della resorcina; Hurrel ha osservato un caso, in cui amministrati grammi 3,50 in una sola volta, hanno determinato accidenti di molta gravezza e che tuttavia si poterono scongiurare.

Sicchè, pur riconoscendo che la resorcina sia meno tossica dell'acido fenico, avevo conchiuso esser dessa un antitermico dannoso, poichè nei miei ammalati di febbre tifoide, sottoposti all'uso di questo rimedio, io trovavo la medesima depressione di forze e la medesima congestione pulmonale, che avevo accertato in quelli soggetti all'amministrazione dell'acido fenico. Io dunque ho smesso questa medicazione, e credo che anche in Germania la resorcina sia poco adoperata per uso interno, laddove resta un medicamento prezioso per le applicazioni esterne nel trattamento delle ferite di cattiva natura.

Cairina. La cairina, scoverta nel 1882 da Fischer, privato docente di chimica nell'Università di Monaco, è stata applicata alla terapeutica per la prima volta da Filehne (da Erlangen), e studiata soprattutto in Germania da Guttmann, da Gottlief Merckel, ed in Francia dal D.r Hallopeau e dal suo allievo il D.r Girat, il quale ne ha fatto oggetto della sua tesi inaugurale (1).

---

sicuro, che debella gli atti febbrili e distrugge la stessa infezione malarica, in *modo da potere sostituire, per la mitezza del prezzo, i sali di chinino.* Egli ha adoperato per gli adulti la quantità di 4—5 gmi. al giorno sciolti in 150—200 gmi. d'acqua; amministrandoli ogni giorno tanto nell'intermittenza che nella piressia: in quest'ultima contingenza consigliava sempre *l'assunzione in tre riprese distanti due ore almeno fra loro ed una dall'ora dell'incruenza febbrile.* Ciò praticava al duplice scopo di combattere la malaria nei suoi germi ed impedire le periodiche manifestazioni: i risultati ottenuti furon tali, da togliere al Righi ogni titubanza e da spingerlo ad affidare alla *resorcina sin da principio la cura di periodiche malariche. G. Traversa*

(1) Guttmann, Berliner Klinische Wochenschrift, n° 31).—Got-

La cairina o *metiluro di ossichinoleina* è un derivato della chinoleina, la quale come sapete, ha solo un lontanissimo punto di contatto colla chinina. Essa è stata ricavata da Runge nel 1843 dal catrame di carbon fossile, e Gerhardt l'ha ottenuta, distillando direttamente insieme colla potassa taluni alcaloidi— la stricnina, la chinina e la cinconina; i suoi derivati sono stati bene studiati soprattutto in Francia da Hschener de Coninck. Senza entrare nella quistione molto complessa e puramente chimica dei derivati della serie chinoleica, che lascio alla cura del D.r Bardet capo del mio laboratorio, mi limito soltanto a dirvi che il cloridrato di cairina si presenta sotto forma di una polvere cristallina, di colorito giallo-paglia; il suo prezzo è relativamente abbastanza elevato. È solubile nell'acqua e la soluzione ha gusto amaro ed alquanto sgradevole; per cui la si amministra in boli medicamentosi ovvero in capsule di gelatina.

Filehne consiglia di dare ogni ora cinquanta centigrammi di cairina avvolti nell'ostia; dopo quattro dosi, cioè dopo quattro ore l'abbassamento di temperatura è di 2 a 3 gradi (*).

(*) Numerosi lavori sono comparsi sulle proprietà fisiologiche di questo rimedio, però tutti gli sperimentatori l'hanno sempre adoperato internamente. Il D.r Queirolo ne ha per il primo tentato l'amministrazione per la via ipodermica, nell'Istituto Clinico del Professor Maragliano, allo scopo di evitare i fenomeni d'intolleranza da parte dello stomaco, che spesso si manifestano in persone deboli, specialmente nelle donne e nei ragazzi, per le forti dosi di cairina che è necessario impiegare nelle alte e tenaci temperature.

Al proposito ha usato soluzioni a vario titolo, di cairina in acqua distillata, da 10 a 50 centigmi. per ogni grammo di acqua. In tal dose la cairina non è solubile nell'acqua, ma riscaldando la miscela si ha una perfetta soluzione, che si mantiene a 30—35 centigradi : è quindi necessario praticare le iniezioni col liquido a questa temperatura. I risultati ottenuti dalle ricerche di Queirolo si possono riassumere nelle seguenti conclusioni:

1.° La cairina si presta benissimo ad essere usata per via ipodermica, poichè questo metodo è scevro da accidenti locali e da disturbi generali, ad eccezione di una leggiera dolorabilità nel sito della iniezione, che presto scompare.

2.° La cairina, usata per la via ipodermica, produce abbassamenti

tlier Merkel, Deutsches Archiv für Klinische Medicin. — Filehne, Berliner Klinische Wochenschrift, 16. numéro. — Girat, Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du chlorhydrate de kairine (Thèse de Paris, 1883, n° 230). — Hallopeau, Sur un nouvel antipyrétique, le chlorhydrate de kairine (Soc. méd. des hôp., 23 mars 1883, et Bull. de thér., 1883, t. CIV, p. 241).

Sotto l'influenza di queste dosi l'ammalato suda, è depresso, e le sue urine acquistano un colorito nero affatto speciale, molto analogo a quello delle urine di individui, ai quali si amministrano dosi elevate di acido fenico. Allorquando se ne sospende l'amministrazione, l'ammalato riprende vivamente il grado di temperatura che aveva prima di prendere il rimedio, e questa nuova elevazione termica è preceduta da un intenso brivido di freddo (*).

---

di temperatura, più rapidi, più durevoli, più forti di quelli cui dà luogo, quand'è usata per via interna.

3.° Per avere questi abbassamenti si richiedono dosi assai più rare per via ipodermica, che per via interna. Infatti sotto l'uso delle iniezioni ipodermiche a varie dosi il Queirolo ha notato nella temperatura febbrile le seguenti modificazioni, che io credo opportuno riportare, potendo esse esser di guida nel trattamento dell'ipertermia febbrile colla cairina.

a) L'iniezione di 10 centigmi. di cairina dà un abbassamento della temperatura febbrile di pochi decimi di grado, che si dilegua nello spazio di un'ora.

b) L'iniezione di 20 centigmi. dà un abbassamento fino a 7 decimi di grado, che incomincia quasi dopo mezz'ora e che si dilegua dopo due ore circa.

c) L'iniezione di 80 centigrammi dà un abbassamento che oscilla tra pochi decimi di grado e 1 grado e mezzo centigrado: comincia già assai prima di mezz'ora e si dilegua dopo 2 ore.

Tali dosi però, fa notare il D.r Queirolo, spesso falliscono completamente e danno abbassamenti insignificanti e fugaci.

d) L'iniezione di 50 centigmi. produce un abbassamento che oscilla tra 1 grado ed i 2,4 centigradi: l'abbassamento incomincia prestissimo e si dilegua dopo 2—8 ore.

e) L'iniezione di 1 gram. dà un abbassamento che oscilla tra i 2,7 ed i 3,3 gradi centigradi ed arriva qualche volta fino a 5 gradi (da 40,5 a 35,5). L'abbassamento comincia prestissimo, raggiunge il suo massimo dopo 2 ore circa, e si dilegua dopo 5 ore in media.

G. Traversa

(*) In Italia la cairina è stata sperimentata da De Renzi, Maragliano, Murri, Silvestrini ed Albertoni, e dalle loro esperienze risulta, ch' essa tiene senza dubbio un importante valore antipiretico: l'abbassamento della temperatura talvolta è molto notevole, e può raggiungere il grado di una temperatura di collasso, insistendo nell'*amministrazione del farmaco*: l'azione antipiretica si manifesta dopo mezz'ora e raggiunge il massimo dopo due ore circa; dura 2 e talvolta 6 ore.

Riguardo alle modificazioni della circolazione ed al meccanismo di azione, la cairina secondo il De Renzi, diminuisce il numero delle

La poca durata dell'azione antitermica e la produzione del freddo non sono i soli inconvenienti che questo medicamento offre: ve ne ha uno più grave, qual'è quello di agire sui globuli del

---

pulsazioni aumentandone la forza; tali modificazioni del polso appaiono già dopo pochi minuti dalla somministrazione del rimedio, e scompariscono completamente dopo cinque ore. La pressione arteriosa, secondo le ricerche fatte dal Maragliano collo sfigmomanometro di Basch, non diminuisce mai anche dopo la somministrazione di 5 gmi. di cairina nello spazio di tre ore, anzi talvolta aumenta di qualche millimetro: ugualmente il Queirolo non ha notato modificazioni apprezzabili delle curve sfigmiche, misurate coll'aero-sfigmografo del Mosso.

Il Queirolo partendo dal fatto già noto, che la cute rappresenta il principale e più importante mezzo regolatore del calore animale, e che lo stato funzionale dei vasi cutanei, da cui dipende il maggiore o minore afflusso di sangue alla periferia del corpo, è quello che regola la dispersione del calore medesimo , ha praticato sotto la direzione del Maragliano, diligenti ricerche pletismografiche allo scopo di studiare le modificazioni, che subiscono nella produzione della febbre, nello sfebbramento spontaneo ed in quello artificiale per mezzo della cairina i vasi cutanei e con essi la circolazione cutanea, regolatrice principale del calore animale. Riporto le conclusioni dedotte:

Febbricitanti non sottoposti all'uso della cairina.

1.° Con l'innalzamento della temperatura febbrile ha luogo una costrizione dei vasi periferici; 2.° la costrizione vasale è maggiore quanto maggiore e più rapido è l'aumento della temperatura; 3.° la costrizione vasale precede il salire della temperatura; 4.° con la defervescenza della febbre si ha un rilasciamento dei vasi periferici; 5.° La dilatazione vasale precede di qualche poco la defervescenza della febbre.

Febbricitanti sottoposti all'uso della cairina.

1.° Con l'abbassamento della temperatura febbrile per mezzo della cairina, si ha una dilatazione dei vasi periferici; 2.° la dilatazione vasale precede di qualche poco l' abbassamento della temperatura; 3.° esaurita l'azione della cairina, con la ricomparsa della febbre si ha costrizione dei vasi periferici; 4.° la costrizione vasale precede di qualche poco il salire della temperatura; 5.° la costrizione vasale è tanto più rapida ed energica, quanto più rapida è l' ascensione della temperatura.

Queste ricerche dimostrano, come nel processo dell'apiressia cairinica esistono fra le modificazioni dei vasi cutanei e quelle della temperatura i medesimi rapporti, che si hanno nella defervescenza spontanea, e come dice il Queirolo, devesi perciò ritenere, che l'api-

sangue e sull'ossiematoglobina che distrugge. Hallopeau e Girat, nelle loro esperienze sugli animali, avevano notato una modificazione del colorito del sangue, che prende l'aspetto del nero di seppia, ed osservato numerose ecchimosi sotto-pleurali. Questi fatti si sono sempre riprodotti, allorquando si amministrano dosi troppo elevate di cairina, la quale riesce tossica e determina la morte di un cane alla dose di un grammo per ogni chilogrammo del peso del corpo.

Sicchè la cairina è una sostanza antitermica, che agisce diminuendo il potere respiratorio del sangue e distruggendo l'emoglobina. Con recenti ricerche Brouardel e Paolo Loye hanno confermato questo modo di vedere e dimostrato che la tallina e la cairina hanno l'identica azione di distruggere l'emoglobina, ed inoltre, contrariamente a quanto si osserva per gli altri antitermici, non esercitano alcuna influenza sui processi di fermentazione.

La cairina dunque deve essere respinta dalla terapeutica; essa

---

ressia cairinina si produca, almeno in parte, per lo stesso meccanismo con cui si produce l'apiressia spontanea. Ritenendo l'aumentata dispersione nella defervescenza e spontanea e cairinica come uno dei mezzi, con cui l'organismo si scarica dell'eccesso di calorico in esso accumulato, si deve però ammettere una contemporanea modificazione nella anormale produzione del calorico medesimo. Questa diminuzione di produzione del calore , è stata oltre del Prof. Albertoni, con una serie di esperimenti dimostrata dal Maragliano, il quale sotto l'azione della cairina , tanto negli individui sani come nei febbricitanti, ha visto diminuire contemporaneamente il ricambio gassoso nel sangue, l'eliminazione dell'urea e quella dell'acido carbonico ; questi fatti conclude l' Esimio Professore , indicano che i prodotti di riduzione, e conseguentemente la produzione del calore, hanno subito un rallentamento.

Il Prof. Murri, che si è occupato anche del meccanismo dell'antipiresi cairinica, ritiene che l' azione principale della cairina sia sui centri vaso-dilatatori; che all'azione di questi centri segue dilatazione delle arterie periferiche, affluenza di maggior copia di sangue alla cute e a contatto dell'ambiente ; quindi maggiore disperdimento di calorico, non compensato dall'ossidazione aumentata, per la secondaria azione che la cairina ha pure sulla ossidazione organica frenandola. A conferma di ciò il Murri ha elevato la temperatura in individui sani a 38,6 mercè bagni caldi, e somministrando la cairina, ha osservato gli stessi fenomeni che quando la si somministra a febbricitanti. La temperatura periferica si eleva, la centrale più rapidamente si abbassa , il sudore prorompe più abbondante e la pelle apparisce più turgida di sangue. *G. Traversa*

è un medicamento dannoso, poichè produce i suoi effetti antitermici distruggendo l'emoglobina ed alterando profondamente il sangue; siffatte circostanze son da evitare soprattutto nelle malattie febbrili di natura infettiva.

Tallina.

La tallina tiene molti punti di contatto colla cairina; al pari di questa appartiene alla serie chinoleica, e sarebbe la *tetraidroparametilossichinolina.* Io non so quale sia il valore esatto di questa denominazione chimica; ma è certamente necessario rimediare all'inconveniente di attribuire a queste nuove sostanze nomi scientifici, che è impossibile far entrare nel comune linguaggio medico francese. Si servano pure di queste espressioni i nostri vicini d'oltre il Reno; per essi, che nel loro linguaggio possedono associazioni di vocaboli, che esprimono intere frasi, ciò va bene, ma noi preferiamo stabilire a questo nome barbaro e quasi impossibile a pronunziarsi di *tetraidroparametilossichinolina* il nome di tallina (*thallus*, ramo verde) dato da Skaup, a causa del colorito verde-smeraldo che questo corpo prende sotto l'azione del percloruro di ferro.

Di questa sostanza si adopera non il cloridrato, bensì il solfato od il tartrato. Il solfato è solubilissimo nell'acqua bollente e si scioglie anche nell'acqua fredda, nelle proporzioni di una parte di tallina e di cinque d'acqua. Esso, siccome ha dimostrato Jacksch (di Vienna) (1), abbassa la temperatura alla debole dose di 25 a 30 centigrammi, senza provocare sudori. Huchard ha confermato questi fatti, ed io stesso ho potuto osservare gli effetti antitermici della tallina; sventuratamente essa abbassa, come la cairina, la temperatura, non agendo sui centri termici, ma diminuendo il potere respiratorio del sangue e dissolvendo l'emoglobina; e le ricerche sul proposito praticate da Brouardel e da Paolo Loye, ci sembrano dimostrative (2).

La tallina è il più potente dei rimedii antitermici e vediamo lo Jaccoud ottenere in un tubercolotico, colla dose di un grammo diviso in quattro cartine e coll'amministrare ciascuna di queste ogni mezz'ora, un abbassamento di 5 e 6 gradi, sicchè l'ammalato raggiunse una temperatura di 32°,4, e fu mestieri di cure

---

(1) Huchard, Sur un nouvel antipyrétique: la thalline (Union médicale, n° 2, 3 janvier 1885, p. 13). — D.r Rudolf von Jacksch, assistent der Medizinische Klinik in Wien, Thallin, ein neues antipyreticum (Wr. Med. Wochenschr., n. 48, 1884).

(2) Brouardel et P. Loye, Note sur l'action physiologique de la thalline et de l'antipyrine (Soc. de biologie, séance du 14 février 1885, p. 101).

attivissime per sollevarlo dallo stato di collasso, nel quale era caduto (1). Bisogna dunque circondarsi di molta prudenza nell'uso della tallina ed amministrarla a piccole dosi di 25 centigrammi. Vi parlerò adesso dell'antipirina, che pare, sino a pruova in contrario, il rimedio antitermico meno dannoso (*).

(*) Alle prime ricerche di Jaksch, assistente nella clinica del Prof. Nothnagel a Vienna, son seguiti numerosi studii sul valore terapeutico del solfato di tallina, fra i quali in Italia van registrati quelli del Grocco, del Maragliano e del De Renzi ecc.: essi son d'accordo nel riconoscere nei sali di tallina il più energico degli antipiretici finoggi conosciuti. Il Maragliano, cui si deve sull'argomento uno studio quasi completo è venuto alle seguenti conclusioni:

1.° La tallina ha un'azione antipiretica molto marcata: dosi di 10 centigrammi, somministrate per via interna nei febbricitanti, sono capaci di abbassare la temperatura di un grado, un grado e mezzo: dosi di 50 centigmi., 1 gram. nei febbricitanti apportano depressioni molto forti della temperatura e talora persino di 4 gradi centigradi: con dosi di 10, 15 centigmi. si può mantenere un infermo apiretico, somministrando una dose ogni volta che la temperatura tenda ad elevarsi.

2.° la tallina non apporta disturbi gastro-intestinali; 3.° l'azione è molto pronta: essa si manifesta 25, 30 minuti dopo l'ingestione del farmaco, ed ha una durata di due ore circa; 4.° la tallina agisce da antipiretico dilatando i vasi cutanei e quindi aumentando la dispersione del calorico dalla superficie cutanea; 5.° la tallina ha influenza sul ricambio materiale diminuendo la quantità dell'urea e dell'acido carbonico eliminato; 5.° non modifica in modo apprezzabile la frequenza del respiro e del polso.

I diversi osservatori, se sono d'accordo nel riconoscere l'energia di azione della tallina, non lo sono ugualmente in quanto alla durata dell'effetto del medicamento; giacchè, mentre alcuni ritengono che l'abbassamento della temperatura possa durare per molte ore, altri invece, fra cui lo Jaccoud, credono essere l'azione antifebbrile della tallina brevissima: fa d'uopo che studii ulteriori possan togliere ogni dubbio su questo riguardo, affinchè il medico possa su norme sicure regolare con questo rimedio antipiretico il trattamento dell'ipertermia febbrile.

Jaksch, Grocco, Alexander, Maragliano, Mingazzini, De Renzi hanno adoperato la tallina nella febbre tifoidea e trovarono ch'essa è capace di esercitare un'azione energica antifebbrile. Il Maragliano però ha ricercato, se era possibile mante-

(2) Jaccoud, Température fébrile et antipyrétique (Gaz. des hôp., 25 juin 1885, p. 577).

Antipirina.

Come per la cairina, noi dobbiamo ad un chimico di Monaco, Ludovico Knorr, la scoperta dell'antipirina, la quale al par di quella, è stata per la prima volta sperimentata da Filehne (da Erlangen). I chimici non sono ancora d'accordo sul nome esatto che si deve dare all'antipirina; alcuni vogliono sia chiamata *dimetiossichinizina*, altri invece pretendono che la si appelli *ossimetilchinizina metilata*. Dessa, qualunque ne sia la vera denominazione, si ricava dall'ossimetilchinizina, che a sua volta si ottiene trattando l'etere acetico colla fenilidrozina.

L' antipirina, come potete vedere, si presenta sotto forma di una polvere cristallina, grigio-rossastra, solubilissima nell'acqua, con sapore leggermente amaro e molto tollerabile; la qual cosa rende l'antipirina di facile amministrazione. Essa si

---

nere costantemente apiretici o quasi gl' infermi, affetti di tifoide, coll'uso prolungato del rimedio : dalle sue numerose osservazioni risulta che la dose di 25 centigmi. può dare abbassamenti di 2,6° ed apiressia per la durata di quattr'ore, dosi maggiori (0,75—1 grm.) possono determinare depressioni di temperatura anche di 3°, e mantenere gli infermi apiretici per 6 ore. Col trattamento permanente, a dosi relativamente poco considerevoli, si può ottenere una quasi costante apiressia, purchè si amministri una dose di tallina ogni volta che si nota elevazione della temperatura, la quale deve essere misurata ogni ora. La tallina finalmente, secondo il sullodato Professore, non esercita influenza sulla malattia e sui momenti etiologici, quantunque sia il migliore antipiretico per combattere la febbre.

Io non trovo nella tallina quel rimedio dannoso che ravvisa il Dujardin; poichè le dosi piccole, capaci di abbassare moderatamente la temperatura, sono benissimo tollerate dall'organismo, ed il medico usandole con prudenza quando il bisogno le richiede, può far l'utile degl'infermi, massime se tifosi; se poi si eccede nella dose, è naturale che debbonsi osservare fenomeni di depressione; quindi è bene quando si vuole intraprendere una cura colla tallina, saggiare prima la resistenza termica dell'ammalato.

La tallina si elimina con le urine prontamente, senza provocare nè albuminuria, nè glicosuria; dopo mezz'ora, un'ora, essa comparisce nelle urine. La maggiore quantità del farmaco si elimina nelle prime dieci ore; dopo 20 ore la eliminazione si è completamente esaurita, e si richiede almeno un grammo di farmaco, perchè le urine prendano il calore caratteristico, che consiste in una tinta bruna, che diviene verde, quando il liquido è esaminato per trasparenza. Trattando l'urina, che contiene tallina, col percloruro di ferro o con altre sostanze ossidanti, si ha una colorazione porporina, che poi dopo tre o quattro ore si fa più carica. Questa soluzione è sensibile anche con le soluzioni a $^1/_{1000}$. *G. Traversa*

può adoperare e per la bocca e per clisteri e finalmente per via ipodermica; dovendosi prescrivere per la via della bocca ne farete prendere la soluzione in acqua zuccherata, aromatizzata con cedro o con essenza di menta (*).

(*) Nell' Istituto Clinico del Prof. Maragliano, il D.r Vincenzo Della Cella, direttore del laboratorio chimico, ha eseguito importanti ricerche sui caratteri e reazioni chimiche dell' antipirina e sul suo passaggio nelle urine. Eccone i risultati: l'antipirina si presenta sotto forma di cristalli framentosi, prismatici, solubilissimi nell'acqua, nell'alcool, alquanto meno nell'etere; le sue soluzioni hanno reazione neutra. Coll'acido solforico forma un sale solubile nell'acqua, nell' alcool, insolubile nell' etere. L' antipirino cristallizzato, scaldato con acido azotico concentrato, detona violentemente; alla lamina fonde in un liquido incoloro, brucia quindi con fiamma splendente. Scaldato dolcemente colla potassa caustica assume una colorazione rossiccia. Cogli ossidanti in presenza dell'acqua e del calore si scinde in varii prodotti, tra i quali sembrano predominare derivati fenolici ed acetone. La sua soluzione acquosa e quella dei suoi sali presenta le seguenti reazioni: a) con acido cromico precipitato giallo ranciato, che si scioglie a caldo in liquido rosso.

Lo stesso precipitato danno i cromati, quando agiscono in soluzione acidificata con acido solforico o cloridrico. b) Coll' ipobromito sodico dà un precipitato bianco, scaldando si colora in giallognolo e si separano goccioline brune di odore empireumatico. c) Col reattivo di Millon precipitato giallo. d) Col percloruro di ferro colorazione rosso rubino intenso; il liquido è decolorato dall' acido cloridrico impuro. e) Coll' ioduro potassico iodurato precipitato rosso mattone oscuro. f) Coll' ioduro potassico e bismuto precipitato giallo, tendente all' aranciato. i) Coll'acido tannico precipitato bianco. k) Coll'acido picrico precipitato giallo. L'acqua di cloro non dà colorazione, ma facendo arrivare una corrente di cloro nella soluzione acquosa di antipirino, se ne separa una sostanza solida e bianca. Tra questi diversi reattivi il più sensibile, secondo il Maragliano, pare essere il ioduro potassico iodurato, la cui reazione è sensibile anche in una soluzione da $1/_{100000}$ di antipirino.

Dovendo farne la ricerca nell' urina, oltre la reazione del percloruro di ferro citata dal Dujardin, si può adoperare il metodo seguente proposto dal Maragliano: si acidificano circa 6 c. c. d'urina con 5 goccie di acido solforico e più ancora se l'urina fosse alcalina, fino a saturazione dei carbonati. L' urina se fosse torbida, si filtra e vi si aggiunge una diecina di goccie di reattivo iodico (ioduro potassico iodurato). Essendovi antipirino, coll'aggiunta del reattivo si ottiene un precipitato rosso-bruno. Dalle ricerche praticate dal Maragliano, sulla eliminazione del rimedio, risulta: 1° l'antipirino dà, col ioduro di potassio iodurato, una leggiera reazione,

L'azione fisiologica e tossica dell'antipirina è stata bene studiata in Francia ed all'estero; in Francia Huchard è stato tra i primi a farcene conoscere l'azione terapeutica e tossica e troverete nella tesi del suo allievo, Arduin (1), i principali fatti, ricavati da questo studio.

L'antipirina è una sostanza tossica, ma in un grado minore della resorcina, la quale di già abbiam visto esser meno tossica dell'acido fenico, e mentre occorreva men di un grammo di resorcina per ogni chilogramma del peso dell'animale affinchè producesse la morte di un coniglio, per l'antipirina invece ne fa d'uopo grammo 1,60 per chilogramma, come han dimostrato le esperienze di Huchard, d'Arduin e di Ballacey (2).

La scena tossica è per altro press'a poco la stessa e produconsi fenomeni tetanici e paralitici del tutto analoghi a quelli che determinano l'avvelenamento stricnico; sicchè non evvi dubbio, che l'antipirina agisca sull'asse cerebro-spinale ed abbassi la temperatura, modificando i centri nervosi della termogenesi.

Azione fisiologica dell'antipirina.

Questo medicamento esercita poca azione sulla circolazione; alcuni affermano, che aumenta la tensione arteriale, altri al contrario che la abbassa; però tutti son d'accordo nel riconoscere la sua poca influenza sul numero delle pulsazioni; all'opposto della cairina, l'antipirina non sembra modificare il sangue e specialmente l'emoglobina. Infine, sempre a proposito della sua azione sulla circolazione, non dimentichiamo di notare l'azione emostatica che Hénocque le ha attribuito e che sarebbe superiore a quella dell'ergotina e del percloruro di ferro. Bisogna ricordarsi di siffatta proprietà nella cura di talune emorragie e particolarmente dell'emottisi (*).

---

dopo 3 ore circa dalla somministrazione; 2° dopo 4 ore la reazione è marcatissima; 3° dopo 24 ore la reazione è ancora egualmente marcata; 4° dopo 36 ore la reazione è ancora sensibile; 5° alcune volte dopo 4 ore non si ha ancora reazione, la quale compare più tardi.
G. Traversa

(*) Dalle ricerche che il Prof. Maragliano ha fatto sull'azione generale e sulla influenza dell'antipirina sulla pressione arteriosa, sul numero delle pulsazioni e sul calibro dei vasi, risulta; 1° l'antipirina non dà luogo a fenomeni generali apprezzabili; talvolta in soggetti eccitabili, nelle donne specialmente, dà luogo a vomito:

(1) Arduin, Contribution à l'étude physiologique de l'antipyrine (Thèse de Paris, février 1885).
(2) Ballacey, Étude sur l'antipyrine (Thèse de Montpellier, 1885).

L'antipirina si elimina per le urine, nelle quali riesce facile verificarne la presenza mediante il percloruro di ferro, il quale dà luogo ad una colorazione rosso-porpora, se in esse trovasi antipirina. Questa diminuirebbe le urine, siccome io stesso ho potuto osservare in un malato di polidipsia semplice, cui l'avevo amministrata.

Azione terapeutica dell'antipirina.

Essa tiene ancora un'azione notevole su i sudori, che aumenta; il che è un inconveniente, quando la si vuole impiegare nei tisici. Finalmente avrò completato il quadro dell'azione fisiologica

---

2° la frequenza del respiro non si modifica, la frequenza del polso diminuisce sempre e tale diminuzione talvolta raggiunge proporzioni cospicue; 3° la pressione arteriosa, misurata con l'apparecchio di Baasch, o si mantiene immutata, od accenna ad un leggero aumento; 4° la temperatura normale non è affatto influenzata; 5° l'antipirino negli individui apiretici produce una leggera dilatazione dei vasi cutanei, talvolta appena sensibile; questa dilatazione nei febbricitanti è più energica ed accentuata e precede alquanto l'abbassarsi della temperatura; 6° lo sfebbramento è accompagnato da sudori. I dottori Brancaleoni ed Alessi di Palermo nelle esperienze praticate allo scopo di verificare le modificazioni che sotto l'azione dell'antipirina, subiscono l'eliminazione dell'acido carbonico e la emoglobina, hanno constatato che quella diminuisce mentre la quantità di questa aumenta nell'osservazione fatta col cromocitometro del Bizzozzero: questi sperimentatori concludono che per l'azione dell'antipirina diminuisce il complesso delle combustioni organiche e quindi il rimedio deve direttamente contribuire all'abbassamento di temperatura.

Il Prof. De Renzi in un infermo ileo-tifoso della Clinica ha osservato nel 17° giorno della malattia, una singolarissima eruzione morbilliforme in seguito all'uso dell'antipirina; essa durò circa 6 giorni, manifestandosi sotto forma di piccole macchie rosse, della grandezza di una lenticchia, numerosissime soprattutto al volto, al dorso delle mani, sulla faccia anteriore del tronco ed al collo. Continuando la somministrazione del rimedio, l'eruzione divenne più intensa e marcatissima in alcuni punti, ove prima era scarsissima; e dove era già marcata, le papule si confusero in larghe placche, simili ed anche più estese di quelle appartenenti all'orticaria rossa. In generale le macule erano sporgenti verso il centro ed alcune avevano il carattere manifesto di papule. Questa eruzione, simile al morbillo, è stata anche osservata da Dabney. Io stesso nello scorso luglio ho visto all'Ospedale degl'Incurabili, nel Riparto del Prof. Brancaccio (Sale a pagamento) un tisico, cui in seguito all'amministrazione dell'antipirina si era manifestata una simile eruzione cutanea, però a larghe chiazze, ed abbondante principalmente sul petto e sull'addome.

G. Traversa

dell'antipirina, dicendovi ch'essa al pari dei fenoli e degli ossifenoli, è un medicamento antifermentescibile.

A quale dose si deve impiegare l'antipirina? Se si seguono i precetti stabiliti da Filehne, la si dovrebbe amministrare in questo modo: per un adulto se ne darebbero dapprincipio 2 grammi coi quali si determina tosto un abbassamento di temperatura di 1 a 2 gradi, di poi dopo quattr'ore, al momento in cui la temperatura tende a riprendere la sua primitiva altezza, si rinnova questa dose di 2 grammi; dopo altre 4 ore, quando la temperatura tende ad elevarsi di nuovo, si dà un grammo d'antipirina e si ottiene così un abbassamento termico, che può prolungarsi per ventiquattro ed anche quarant'ott'ore.

Questa è la pratica che noi abbiamo dapprincipio seguita in Francia, ma che abbiamo dovuto abbandonare specialmente nella tubercolosi, a causa dei sudori profusi che produceva una simile medicazione (*).

(*) Dabney dice, che l'agaricina o l'atropina, somministrate insieme all'antipirina, impediscono che questa provochi eccessivo sudore. Il Prof. Riegel a Giessen, ha parimente cercato di combattere i sudori, che si producono sovente nel momento dell'abbassamento di temperatura, e li ha notevolmente attenuati, facendo prendere due pillole di agaricina di 0,005 un quarto d'ora innanzi di amministrare la prima dose di antipirina: anche coll'atropina ha avuto la scomparsa dei sudori, la quale non ha influenza nel corso della temperatura.

Riguardo all'azione che le diverse dosi di antipirina esercitano sulla febbre, il Prof. Maragliano ha ottenuto le seguenti conclusioni:

1.° Alla dose di 50 centigmi., somministrati in una volta, porta in genere un abbassamento di pochi decimi (3 o 4) appena due ore dopo; quest'abbassamento però non dura.

2.° La dose di un grammo è molto più attiva; nel massimo numero dei casi la depressione cominciò dopo un'ora dalla somministrazione ed aumentò nelle 5 o 6 ore consecutive fino a raggiunge i 3 gradi.

3.° Più notevole e più pronto è l'abbassamento che si ha, adoperando una sola dose di gmi. 1,50, che dà luogo ad una depressione, la quale dopo 7 ore arriva ancora a 2—3 gradi.

4.° La dose di 2 grammi diede luogo nello spazio di un'ora ad abbassamenti di 0,8 a 1,3 che, aumentando nelle ore successive, durarono anche più a lungo di quelli ottenuti con 1 grammo e mezzo, potendo riuscire così a troncare un attacco febbrile.

5.° L'antipirino a dosi ripetute esercita la sua azione antipiretica per lo spazio di 6—18 ore e pare che possa estenderla fino a 36—48 ore e più. Sicchè infermi di tisi che presero in questo modo l'antipirino, ebbero la febbre troncata non solo per il giorno dell'ammini-

Huchard ha proposto di scemare le dosi a 50 centigrammi, ch'egli amministra solamente per due giorni. Daremberg (1) adopera dosi molto più considerevoli e nei tubercolotici si è spinto fino a sei grammi. Ma la quistione della dose è assolutamente relativa ed è connessa alla natura medesima del processo febbrile, ed io debbo a tal riguardo entrare in alcune considerazioni.

Lo studio dei nuovi rimedii antitermici ci ha infatti mostrato questa particolarità, cioè che l'ipertemia presenta ai medesimi antitermici una resistenza variabile secondo la natura della febbre; sicchè con un'eguale temperatura di 40 gradi in un tubercolotico od in un infermo, affetto di febbre tifoide, 50 centigrammi d'antipirina abbasseranno la temperatura del primo, mentre nel secondo essa non darà alcun risultato. Io ritornerò su questo argomento nella prossima lezione, nella quale mi propongo trattare le indicazioni della medicazione antitermica.

Comunque sia, si può amministrare l'antipirina e nel periodo d'apiressia e durante la febbre. Nel primo caso si previene il ritorno dell'ipertemia e questa è la pratica adottata da Daremberg, il quale amministra perciò ai suoi tubercolotici 1 grammo

---

strazione, ma per uno o due giorni consecutivi, rendendo l'attacco febbrile da quotidiano terzanario e quartanario.

Il D.r Rank ha impiegato l'antipirina per iniezioni ipodermiche, onde evitare il vomito che qualche volta produce l'uso interno di essa, e le preferisce a questo, tranne i casi nei quali un abbassamento rapido della temperatura sarebbe dannoso (bambini od individui deboli), perchè si evitano i vomiti, ed occorre una dose di medicamento 2 o 3 volte minore di quella, che è necessaria per produrre lo stesso abbassamento di temperatura, amministrandola per la via della bocca. La soluzione, all'uopo adoperata, è nelle proporzioni di 1 gram. di antipirina su 50 centigmi. di acqua: la soluzione deve essere fatta a caldo e si mantiene anche dopo il raffreddamento.

L'innocenza dell'uso ipodermico, vantata da Rank, trovasi però in contraddizione colle esperienze di Alexander e di Biermer, i quali han dovuto rinunziare all'impiego delle iniezioni ipodermiche per gli accidenti locali che questo processo ha, secondo loro, provocato. Ad evitare gli inconvenienti dell'amministrazione per la via dello stomaco e per il metodo ipodermico, hanno adoperato per clisteri il rimedio: cioè due cucchiai di una soluzione a $1/5$ in 200 grammi di acqua, ripetuti ogni ora fino ad un abbassamento sufficiente.

G. Traversa

(2) De l'antipyrine chez tuberculeux (Bull. de thér., 30 juillet, 1885 t. CIX, p. 59.

d'antipirina prima che la febbre incominci, cioè a dire prima che il termometro segni 37°,5; poscia ne dà un altro grammo tutte le volte che il termometro in un'ora è salito di tre decimi di grado.

L'altro metodo consiste nel dare l'antipirina durante la febbre; d'ordinario dopo mezz'ora si produce l'abbassamento termico, che molto spesso è preceduto da un periodo di sudori profusi. Dopo quattr'ore, secondo il processo febbrile tende la temperatura a riprendere il corso d'ascensione. Pertanto è difficile fissare regole precise per l'amministrazione di questo medicamento e bisogna farsi assolutamente guidare dalla curva termica e dire che, quando il termometro tenderà a sorpassare taluni limiti 38, 39 o 40 gradi, si dovrà ripetere una nuova dose di antipirina, dose che varierà, secondo l'intensità della febbre, da 50 centigrammi ad 1 grammo.

Inoltre si può affermare che a dosi frazionate, si possono anche dare senza alcun inconveniente sino a 6 ed 8 grammi di antipirina.

Adesso che conosciamo i diversi agenti termici, vi esporrò nella prossima lezione i beneficii ed i vantaggi che voi potrete trarre dall'uso di questi differenti agenti medicamentosi.

LEZIONE DODICESIMA

SULLE INDICAZIONI DELLA MEDICATURA ANTITERMICA

Signori,

Pericoli dell' ipertermia.

Nella precedente lezione vi ho fatto la storia dei nuovi medicamenti antitermici, oggi voglio completare l'argomento, mostrandovi quali servigi essi possono rendere al medico.

La febbre, abbiam detto, è caratterizzata da un aumento del polso e della temperatura, ed abbiamo attribuiti entrambi questi fenomeni all'aumento delle combustioni organiche. Questa ipertermia presenta pericoli, ed è perciò necessario di sforzarsi, affinchè si riconduca la temperatura troppo elevata ad un grado minore?

In primo luogo è d'uopo riconoscere, che abbassare la temperatura e combattere l' ipertermia non significa distruggere la febbre, nè soprattutto la causa prima che l'ha originata. Abbassare la temperatura di un individuo affetto da pneumonite, non è guarire la pneumonite. Far decorrere una febbre tifoide in modo che la sua temperatura non si elevi giammai al di sopra di 38 gradi, e ricondurre la sua curva termica mercè le applicazioni dei rimedii antitermici, non è guarire questa febbre, e ciò è talmente vero che coll' uso di rimedii antitermici non si abbrevia nè d'un giorno nè d'un'ora la durata di questa malattia. La medicazione antitermica dunque non è diretta che contro uno degli elementi della febbre.

Sul proposito io divido completamente le idee del mio amico e collega D.r H u c h a r d, il quale ha detto che in clinica non dovrebbero esistere medicamenti antitermici, bensì antipertermici, volendo con questa frase affermare che solo contro l'elevazione troppo alta della temperatura e non contro la febbre e la causa che l' ha determinata, fa mestieri adoperare i medicamenti di cui vi ho tracciato la storia.

L' ipertermia in sè stessa è dunque pericolosa? Qui si sono invocati per metterne in evidenza i pericoli, tre ordini di pro-

ve, delle quali alcune son fondate sull'osservazione della febbre, altre sull'anatomia patologica e le ultime infine sono state ricavate interamente dalla esperienza.

Prove chimiche.

Per le prime di queste prove, la scuola tedesca ha sostenuto che alla elevazione della temperatura si doveva da una parte l'aumento del polso e la frequenza della respirazione, e dall'altra la gravezza nei sintomi generali e deliranti; che in una parola, tutti i sintomi gravi della malattia risultavano dal solo fatto dell'ipertermia. Per dare di ciò una pruova più certa, i medici tedeschi hanno sostenuto che bastava abbassare la temperatura per fare dissipare tutti questi sintomi gravi. Vi è lì, bisogna convenirne, una esagerazione evidente e mi sembra difficile in clinica di separare così l'ipertermia dagli altri sintomi gravi che l'accompagnano. Tutti questi fenomeni costituiscono una sindrome complessa che viene ad affermare la gravità della malattia, e se lo stato delle forze s'indebolisce e sopravvengono manifestazioni di delirio, ciò accade non solamente perchè la temperatura si eleva, ma perchè lo stato generale si aggrava.

Si tratta per esempio d'una pneumonite infettiva, voi potete abbassare artificialmente la temperatura, ma non diminuirete per questo la gravezza della malattia, e l'infermo potrà soccombere, avendo una temperatura quasi normale. Vedete quel che succede nella febbre tifoide: vi hanno ammalati, che sopportano mirabilmente la loro malattia con temperature elevate di 40 gradi e più, senza presentare delirio; altri all'incontro, presentano uno stato atassico-adinamico molto grave con depressione di forze, malgrado che abbiano una temperatura poco elevata (*).

(*) Non sempre una temperatura elevata si può considerare nelle malattie febbrili come segno di gravità; la sola elevazione di temperatura non deve essere riguardata come la causa unica di tutti i più gravi sintomi febbrili, ma bisogna tenere considerazione di un altro momento ancora più interessante, qual'è l'infezione. In ciò sta la ragione, perchè le medesime elevazioni di temperatura non sempre producono il medesimo effetto. Secondo la maggior parte degli autori nella febbre ricorrente, i casi in cui si raggiungono le più alte temperature sono quelli che offrono minori pericoli e perciò, secondo Obermeier, di prognosi più favorevole. Nelle varie forme di setticoemia, spesso la gravità della malattia non è proporzionata alla elevatezza della temperatura; non sono rari i casi letali con moderatissime temperature; ed anche più frequenti sono i casi in cui l'unico sintoma che succede all'infezione settica, è una elevazione di

Allorquando interveniamo con medicamenti antitermici, abbassiamo è vero la temperatura, non combattendo che un elemento della malattia, ma non curiamo quest' ultima, la quale resta, secondo i casi, grave o benigna. So bene che così parlando, insorgo contro un'ipotesi, fatta da Brand e dalla sua scuola, secondo la quale, impiegando il metodo dei bagni freddi dal principio della dotienterite, si riconducono tutte le forme dell'ileo-tifo ad uno stesso tipo benigno. Adesso che possediamo l'antipirina, molto più possente dei bagni freddi per abbassare la temperatura, vedremo se le prescrizioni del medico di Stettino siano esatte; ma posso affermarvi, in seguito a taluni casi di febbre tifoidea curati coll'antipirina, che questa abbassando la temperatura, non esercita alcuna influenza sul decorso della malattia.

---

temperatura talvolta notevole sopportata con tutti i segni di una completa sanità, come nell'infermo riportato da Gentzmer e Volkmann, nel quale l'elevazione termica era di 41°. E tali casi, in seguito ad operazioni trattate con medicatura settica, sono così frequenti, che i chirurgi hanno per essi introdotto la denominazione di febbre asettica, sebbene l'unico sintoma morboso «febbre», che in tali circostanze si riscontra, non possa venire determinato se non da una leggiera setticoemia. Il tifo addominale dà luogo pure ad anomalie somiglianti a quelle della setticoemia; così da una statistica d'epidemia tifosa, studiata dal Fraentzel risulta, che la mortalità raggiunse il 38 %, quantunque le temperature non superassero i 39.° È noto sul proposito il caso, riportato dal Cantani in una nota alla patologia del Niemeyer (Vol. II. pagina 705) ed avvenuto nella persona del Prof. Engel a Praga: questi, racconta il Cantani, di mattina disimpegnò i suoi affari, ebbe consulti con varii medici ed eseguì anche un'operazione chirurgica; però avvertiva da circa una settimana leggero malessere, pesantezza di testa ed inappetenza: alla notte fu preso da violentissimi dolori di ventre, dispnea e collasso e morì entro poche ore per peritonite perforatoria.

L'autopsia constatò sette ulcere tifiche nell'ileo in via di guarigione, ad eccezione di una che aveva perforato l'intestino. Esso è un esempio d'ileo-tifo *afebbrile* con esito mortale. Lo stesso Prof. Cantani possiede una numerosa statistica di ileo-tifo decorso quasi *senza febbre*. — Per il tifo esantematico, da una statistica di Warfwing appare che in una metà dei casi seguiti da morte, la temperatura non avea mai oltrepassata i 40.°

Riguardo poi alla pneumonite crupale è conosciuto, come i casi più gravi non sono le forme genuine con forte elevazione di temperatura, ma quelli con le note forme di pulmonite dei cachettici, nelle quali le temperature non sogliono raggiungere mai gradi elevatissimi.

G. Traversa

Ond'è, che dal lato clinico l'ipertermia non è il solo elemento della febbre, nè tiene sotto la sua dipendenza gli altri sintomi gravi che si sviluppano. Vediamo ora se le prove anatomo-patologiche sono più convincenti.

Prove anatomo-patologiche.

Leibermeister, come pure qualche suo discepolo, ha preteso che l'ipertermia febbrile apporti nell'economia gravi lesioni sul fegato, sui reni ed in ispecie sul cuore e sui muscoli: queste ultime lesioni presentano, come sapete, una grande importanza. Infatti queste curiose alterazioni descritte da Zenk, che colpiscono soprattutto i muscoli respiratorii ed il muscolo cardiaco, si sono considerate nei tifosi come una causa di morte; ma son desse la conseguenza della temperatura elevata? Se è così, si comprende l'importanza d'intervenire attivamente contro l'elevazione della temperatura; malauguratamente nulla havvi di dimostrato su questo riguardo.

Il Professore Hayem (1), nelle sue importanti ricerche sulle miositi sintomatiche, ha mostrato che è soprattutto nelle malattie infettive febbrili, che si sviluppano questi profondi disturbi della nutrizione delle fibre muscolari, e che in queste modificazioni anatomiche, l'intossicamento generale dell'organismo esercita una parte più considerevole che non l'ipertermia. Si può, credo, oggi spingerci più oltre, e riconoscere nei proto-organismi, batterii od altri, i quali costituiscono l'essenza di queste malattie, la causa efficiente principale di queste miositi sintomatiche.

Vallin ci ha d'altronde con una prova diretta mostrato, che in un individuo affetto da febbre tifoide a forma apiretica e di cui la temperatura non aveva oltrepassato 37°,6, esisteva una degenerazione vitrea molto estesa con rotture ed emorragie dei muscoli dell'addome e della coscia, mettendo così in evidenza che havvi delle febbri tifoidi quasi apirettiche, a decorso grave. Come vedete, le prove anatomiche non sono più dimostrative delle prove cliniche; esaminiamo le prove fisiologiche, le quali a primo aspetto sembrano più convincenti.

Prove sperimentali.

I fisiologi hanno dimostrato che, se si eleva artificialmente la temperatura d'un animale, la morte avviene quando la temperatura ha oltrepassato di 4 a 5 gradi la cifra normale. Claudio Bernard (2), nelle sue celebri esperienze fatte su diversi animali, ha dimostrato che la morte in un uccello, per esempio,

---

(1) Hayem, Etude sur les myosites symptomatiques (Arch. de phys., Paris, 1870).

(2) Claude Bernard, Influence de la chaleur sur les animaux (Revue des cours scientifiques, 1871, p. 134).

avveniva quando la temperatura raggiungeva 48 a 50 gradi; nei mammiferi tra i 38°—40°; infine negli animali a sangue freddo tra i 37° e 40°. I fenomeni tossici sono press'a poco uguali in tutti gli animali, cioè si accelera la circolazione e la respirazione, sopraggiungono convulsioni e l'animale muore subito emettendo un grido.

Vallin, che ha con particolarità studiato sperimentalmente i fenomeni d'insolazione, ha diviso in tre periodi questa scena tossica; nel primo havvi accelerazione della circolazione e della respirazione, nel secondo la respirazione tende invece a diminuire, diviene sospirante, ed inoltre si nota prostrazione; infine il terzo periodo è caratterizzato dalle convulsioni, dal coma e quindi dalla morte.

Le lesioni cadaveriche, negli animali morti in seguito all'aumento artificiale del calore, sono rappresentati soprattutto dalla comparsa molto rapida della rigidità cadaverica, dalla perdita della eccitabilità elettrica di tutti i muscoli dell'economia, ed in ultimo dall'alterazione del sangue che diviene nero e perde quasi completamente l'ossigeno che contiene.

Tali sono i risultati delle esperienze; possono dessi applicarsi completamente all'uomo? Io non lo credo; havvi invero grande differenza tra il febbricitante, nel quale si aumenta la temperatura coll'aumento delle combustioni organiche, e l'animale di cui si eleva artificialmente la temperatura. Ricordatevi quel che a proposito delle teorie della febbre vi ho detto, in una recente conferenza sul regolamento della temperatura. Liebermeister ha molto bene dimostrato, che l'essenza stessa del processo febbrile stava nel regolare la temperatura del corpo ad una cifra più elevata del normale; nulla di simile avviene nelle esperienze sugli animali, e come ha detto molto spiritosamente e forse un po' troppo vivamente il nostro collega Peter all'Accademia, Claudio Bernard, facendo la sua celebre esperienza su i piccioni, non ha fatto della fisiologia sperimentale, ma piuttosto della cucina, poichè egli cuoce il suo piccione fino a soffocarlo. Non bisogna dunque, ve lo ripeto, trarre da queste esperienze conclusioni applicabili al processo febbrile e bisogna, come ha fatto per altro Vallin, applicarle esclusivamente alla teoria dell'insolazione e del colpo di calore (*).

(*) Il Prof. Naunyn in un suo recente lavoro, che segna addirittura una reazione contro le idee diffuse, specialmente dal Liebermeister, sui pericoli delle alte temperature, espone talune esperienze da lui praticate, elevando artificialmente per mezzo di stufe

Voi vedete dunque che, se l'ipertermia è un sintoma grave nel corso delle malattie febbrili, sarebbe un errore il credere che riconducendo la temperatura al grado normale, si farebbero sparire tutti i sintomi inquietanti che si producono.

Tuttavia l'ipertermia deve richiamare la nostra attenzione al pari degli altri sintomi, che accompagnano il processo febbrile, e mentre combattiamo il delirio e solleviamo lo stato generale delle forze, è nostro dovere, allorquando la temperatura oltrepassa un certo limite, di abbassarla; e la medicazione antitermica, presa in questo senso, deve prender posto a fianco dei medicamenti calmanti, tonici ecc. che noi adoperiamo nella cura delle piressie.

Indicazioni degli antitermici.

In questi limiti ristretti, le differenti febbri non rispondono nel medesimo modo ai differenti medicamenti antitermici, e ciò è ancora uno dei punti più interessanti della storia di questa medicazione, di tal che quattro individui aventi una temperatura eguale di 40 gradi, e che per la sola ispezione della temperatura avrebbero una identica febbre, ma che sarebbero affetti, l'uno di febbre intermittente, l'altro di reumatismo articolare acuto, il terzo di febbre etica da tubercolosi e l'ultimo da febbre tifoide, non risentirebbero egualmente gli effetti di un medesimo antitermico.

Nel primo caso è il solfato di chinina che agirebbe più attivamente; nel secondo è il salicilato di soda che deve impiegarsi;

---

secche, la temperatura nei conigli; da esse conclude, che le elevazioni di temperatura al di sopra di 43° (nel retto) uccidono rapidamente l'animale per svolgimento di rigidità muscolare, ma che le elevazioni di temperatura un poco inferiori, oscillanti tra i 41° ed i 42° o solo transitoriamente tra i 42° ed i 43°, sono innocue qualora non si privi l'animale dell'alimento e soprattutto della bevanda. Il Naunyn ha potuto così mantenere un coniglio tra i 40° ed i 43° per la durata di due settimane, con tutti i segni della completa sanità: ciò avveniva però in animali robusti e quando la elevazione della temperatura si faceva con una certa lentezza, mentre animali indeboliti da malattia od adoperati antecedentemente in altre esperienze soccombevano. Questo risultato sperimentale, fa notare l'Autore, trova la sua conferma nelle elevazioni di temperatura parimenti alte, osservate dai clinici in varie circostanze nell'uomo, senza che dessero luogo ad alcun fenomeno morboso.

Le esperienze seguite da morte per elevazione termica superiore ai 43°, o per elevazione troppo rapida, o per indebolimento dell'animale, o per mancanza di cibo o di bevanda sono, secondo il Naunyn paragonabili ai casi di morte per insolazione. *G. Traversa*

nel terzo l'antipirina darà meravigliosi risultati alla debole dose di 50 centigrammi ad 1 grammo per giorno; mentre al contrario, questa dose sarà insufficiente nel quarto ammalato, affetto da febbre tifoidea e farà d'uopo impiegare dosi considerevoli; 2, 4, 5 grammi. Questo è un punto molto importante, sul quale non sarebbe troppo insistere e che mostra la particolarità dei differenti antitermici dei quali vi ho parlato.

Applicazioni dell'antipirina.

Per l'antipirina, la sua azione elettiva si mostra particolarmente nella febbre dei tisici, nei quali dà un ottimo risultato perchè fin adesso noi siamo assai impotenti contro questa febbre etica. Il solfato di chinino, anche a dosi di 75 centigrammi a 1 grm. diminuiva appena tal febbre, producendo fenomeni d'eccitazione cerebrale; anche Jaccoud aveva proposto di sostituire l' acido salicilico al solfato di chinino. Qui ancora l'azione è poco manifesta, a meno che non si usino dosi considerevoli, le quali hanno gli stessi inconvenienti che il solfato di chinino, cioè producono vertigini e complicazioni cerebrali.

Resta l' antipirina alle dosi indicate da Filhene: 5 gmi. in tre volte, 2 gmi. prima, poi due ore appresso 2 altri gmi., indi due ore dopo un altro grammo. Questo medicamento aveva l' inconveniente di produrre sudori profusi che indebolivano l' infermo. Ma, mentre ora adoperiamo la nuova pratica di Huchard, cioè che si danno 50 centigmi. ogni giorno od ogni due giorni, otteniamo da tal rimedio un vero beneficio. L'infermo non prova più il calore scottante della pelle che tanto lo indeboliva, il suo sonno è migliore, le sue perdite minori, e la cura antitermica viene ad aggiungersi alla suralimentazione, ai farmaci che modificano l'espettorazione e che se non guariscono il tubercoloso, gli permettono però di vivere e di lottare con vantaggio contro la sua malattia (*).

(*) Il Dujardin-Beaumetz, nel fare la storia dei rimedii antitermici di recente introdotti nella terapeutica, ha dato il primo posto all'antipirina, siccome quella che ad una energica azione antitermica unisce un grado maggiore d' innocuità. Questa opinione così nettamente formulata dal Dujardin, non è completamente divisa da tutti gli osservatori che clinicamente hanno studiato l'azione comparativa dei diversi antitermici. Infatti da una parte il De Renzi dice che, mentre per l'energia di azione sta in primo luogo la tallina, dipoi l' antipirina ed in 3° luogo la cairina; riguardo però alla durata dell' effetto antitermico, dessa è più transitoria colla tallina, un po' meno colla cairina ed in ultimo minore ancora coll'antipirina, cui egli dà, al pari del Dujardin, la preferenza, anche perchè più rari sono con essa i brividi ed i sudori.

Daremberg intanto usa un metodo diverso nell' amministrazione dell' antipirina; egli la dà in particolar modo nel periodo apiretico e l' amministra non per combattere un accesso che si presenta, ma per impedire che questo si produca, e prescrive così fino a 6 gmi. d' antipirina al giorno a dosi frazionate di 1 gmi. Egli sostiene che con questo mezzo non solo si arresta assolutamente la febbre, ma ancora che si evita l'azione deprimente e sudorale di tale medicamento (1).

L' antipirina sarà indicata anche per quelle febbri efimere molto intense che accompagnano le tonsilliti. Voi conoscete lo stato febbrile sì grave e sì spaventevole della tonsillite; la pelle è scottante e la temperatura oltrepassa i 40 gradi; vi è

Il Maragliano invece, pur non negando all'antipirina proprietà antipiretiche energiche, crede che la sua azione antipiretica immediata a parità di dosi è meno energica di quella esercitata dalla cairina, ma ha il pregio di estendersi per una durata di tempo assai maggiore: sicchè, il Maragliano, in questo primo paragone tra l'antipirina e la cairina è d'accordo colle conclusioni cliniche del De Renzi per quel che riguarda la durata dell' azione antifebbrile, ne differisce per l'energia di questa. Circa poi i raffronti stabiliti tra la potenza antifebbrile della tallina e quella dell' antipirina, il suddetto Professore scrive che, dopo avere consumato 400 grammi di tallina nelle sue ricerche sperimentali e studii clinici, si crede autorizzato a potere affermare che le deduzioni degli altri siano inesatte: poichè amministrando la tallina, la ripresa della febbre non è stata mai accompagnata da alcun fenomeno molesto o da brivido intenso, qualora se ne sappia opportunamente regolare la dose; inoltre per quanto riguarda la potenza di azione antitermica, sperimentando i due farmaci nei medesimi infermi e nelle due piressie più cospicue (febbre tifoide e pulmonite) la tallina si mostrò di molto superiore all' antipirina tanto che occorre un grammo di questa per avere un effetto uguale a quello prodotto da 25 centigrammi di tallina. In ultimo per la durata d'azione non esistono differenze apprezzabili; però bisogna tener presente, avverte il Maragliano che, somministrando piccole dosi di tallina a determinati intervalli si ottengono, per la durata, effetti per i quali sono necessarie dosi quadruple d'antipirina ed anche più.

Da siffatti paragoni tra l' azione di questi tre antipiretici si vede come siano alquanto esagerati i timori del Dujardin nell' impiego dei sali di tallina, i quali, al pari dell'antipirina sono destinati a rendere grandi servizii al medico nelle piressie alte e protratte.

G. Traversa

(1) Daremberg, De l'antipyrine contre la fièvre des tuberculeux (Bull. de thér., 30 juillet 1885).

agitazione ed anche delirio, e come segni locali non si constata che un poco di rossore nella dietro-bocca. Anche in tal caso l'antipirina darà buoni risultati, abbassa la temperatura e col sudore che provoca, calma la secchezza e l'arsura della pelle.

Nella pulmonite si può anche adoperare l'antipirina, quando la temperatura diverrà troppo elevata. Infine fra le febbri eruttive vi ricordo la scarlattina, nella quale l'azione antitermica sì potente di questo farmaco potrà trovare le sue indicazioni nelle forme anormali ed ipertermiche di questa malattia (*).

Chinino.

Riguardo al chinino, esso resterà il medicamento antitermico per eccellenza del periodismo morboso, poichè i nuovi antitermici, malgrado un'azione sì possente, non sembrano avere che un dubbio effetto sulla febbre intermittente. In questi ultimi tempi si son fatti alcuni tentativi con la resorcina e la chinolina, ma malgrado i risultati favorevoli ottenuti, specialmente con quest'ultima, la chinina resta ancora il più potente farmaco contro la febbre intermittente.

Acido salicilico.

Per la febbre di natura reumatica è l'acido salicilico, o meglio il salicilato di sodio, che fa d'uopo usare; in questo caso il medicamento ha non solo azione antitermica evidente, ma anche una possente azione analgesica e costituisce un vero rimedio specifico del reumatismo articolare acuto.

Bernheim di Nancy, ha con insistenza sostenuto che l'antipirina dava nel reumatismo articolare acuto gli stessi risultati che il salicilato di sodio; alcuni tentativi che noi su questo riguardo abbiamo fatti in Clinica, non hanno corrisposto completamente alle previsioni del professore di Nancy, e

---

(*) Lasciando impregiudicata la quistione, se si debba all'antipiresi farmaceutica anteporre, come vorrebbe il Murri, o no l'abbassamento di temperatura, ottenuta mediante i bagni freddi o tepidi, credo però esagerata la pratica, ormai in uso, di ricorrere alla medicazione antitermica tutte le volte che si tratti d'elevate temperature. L'antipiresi è indicata soltanto in quei casi, nei quali l'ipertermia dura per lungo tempo e quindi, aumentando il consumo dell'organismo ne diminuirebbe la resistenza ed aggraverebbe le condizioni dell'infermo. Comprendo perciò la medicazione antitermica nell'ileo-tifo, nel dermo-tifo e sino ad un certo punto in talune forme di reumatismo articolare acuto, ma la credo, se non dannosa, certamente inutile nella pneumonite, nella scarlattina, nel morbillo ecc. Infatti qual timore deve imporre al medico l'ipertermia della scarlattina per esempio, quando questa febbre, al pari di tutti gli esantemi acuti, ha un corso naturale ciclico, di breve durata, e che non si può arrestare?

G. Traversa

benchè si sia ottenuto un risultato abbastanza favorevole dall'antipirina, pur nondimeno è stato inferiore a quelli avuti dal salicilato di sodio. Si potrà fare qualche eccezione per il reumatismo ipertermico o reumatismo cerebrale, nel quale la tallina, che si mostra di azione tanto energica a piccola dose, potrebbe essere indicata.

Ipertermia nella febbre tifoide.

Per la febbre tifoide, io riconosco che i nuovi antitermici, benchè permettano di ricondurre la temperatura al normale, non modificano il corso della malattia, e nei numerosi casi, nei quali l'antipirina fu usata per la cura della febbre tifoide, noi abbiamo abbassata la temperatura , ma sospesane l' amministrazione, l' ipertermia ritornava con maggiore intensità e le forme gravi restavan tali. Io debbo pertanto riconoscere, che l'uso dell' antipirina non ha presentato alcun inconveniente e che essa , anche amministrata fino alla dose di 4 grammi al giorno, a dosi frazionate di 1 grammo, non ha prodotto alcun accidente.

Da canto mio fino a prova in contrario, preferisco nella febbre tifoide a tutti questi rimedii i bagni, non freddi secondo il metodo di Brand, ma tiepidi. Ho già mostrato dieci anni or sono cioè nel 1876, dinnanzi alla Società degli Ospedali il vantaggio dei bagni tiepidi su i freddi; d' allora la mia opinione non si è affatto mutata (1).

Io amministro questi bagni tra 35 e 36 gradi, in modo che havvi almeno 3 gradi di differenza tra la temperatura dell'ammalato e quella del bagno, e prolungo questo per una mezz'ora, tre quarti d'ora, secondo le forze dell'infermo, forze che sostengo dandogli vino, brodo, bevande eccitanti. Dai bagni in tal guisa amministrati, io ottengo un triplice effetto, prima la pulizia della pelle, poi soprattutto una diminuzione dei sintomi nervosi, la quale apporta la calma ed il riposo, ed infine una non dubbia azione antitermica.

L'applicazione dei nuovi antitermici nella febbre tifoide mostra chiaramente, che l'ipertermia in questa malattia non è il solo nemico, e che abbassando la temperatura , si combatte la malattia da un lato solo , e che se a mio credere, i bagni freddi e principalmente i tepidi sono preferibili, gli è che han-

---

(1) Dujardin-Beaumetz, De l'emploi des bains tièdes comparé è celui des bains froids dans le traitement de la fièvre typhoïde (Soc. méd. des hôp., 27 décembre 1876, p. 495).

no molteplice azione ed agiscono sul sistema nervoso anzichè sulla temperatura.

Queste considerazioni volevo farvi a proposito della medicazione antitermica. Nella lezione ventura vi mostrerò i progressi fatti dalla terapeutica per calmare ed alleviare i dolori, cioè vi esporrò i nuovi rimedii analgesici, anestesici ed ipnotici.

LEZIONE TREDICESIMA

SUI NUOVI IPNOTICI

Signori,

Alleviare il dolore è opera divina, diceva Ippocrate; quindi non vi meraviglierete, se si sia sempre studiato di calmare i sintomi dolorosi che si manifestano in un sì grande numero di malattie, e se si sia tanto fatto per rendere facile il compito del medico, che può riassumersi in queste parole: « Guarire il più sovente, alleviare sempre ».

Oggidì i mezzi adatti a calmare gli infermi, possono essere divisi in quattro grandi gruppi: il primo, che determina il riposo e la calma producendo il sonno, costituisce il gruppo degli ipnotici; il secondo comprende quei medicamenti che si rivolgono più particolarmente all'elemento doloroso e che si appellano analgesici; il terzo racchiude i rimedii, che mirano ad estinguere la sensibilità o paziale o generale e diconsi anestesici; infine nell'ultimo gruppo vengono piazzati i medicamenti che diminuiscono l'eccitabilità del sistema nervoso, già conosciuti sotto il nome di sedativi od antispasmodici.

Ciascuno di questi gruppi ha fatto in questi ultimi anni preziosi acquisti, ed io mi propongo di farveli conoscere nelle conferenze successive, dedicate a ciascuno di essi; oggi intraprenderò lo studio del primo, cioè vi parlerò dei nuovi ipnotici.

Ipnotici.

Per ipnotici (da ὑπνόω, io dormo) s'intendono i medicamenti che provocano il sonno, e perchè voi possiate ben comprendere l'azione terapeutica di queste sostanze, è necessario che vi riassuma qui in poche parole i fenomeni fisiologici che si producono durante il sonno.

Teoria del sonno

Sopra di questo parecchie teorie sono state emesse; oggi però il maggior numero di fisiologi sono d'accordo nel sostenere, che il sonno risulta da una diminuzione nella circolazione cerebrale, da una vera anemia passeggiera e fisiologica dell'en-

cefalo. Voi sapete, dopo le ricerche di Quetelet e soprattutto dopo quelle di Milne Edwards, di cui la scienza deplora la recente perdita, che la circolazione generale si rallenta durante il sonno, che il numero delle pulsazioni diminuisce e che le combustioni dell'organismo si rallentano. Questa diminuzione della circolazione avviene nel cervello, e noi di ciò abbiamo una pruova certa nelle esperienze diverse fatte da Hammond e da Durham, i quali hanno mostrato che durante il sonno, nel cane, l'esame del cervello fatto attraverso di una corona di trapano permetteva di notare una diminuzione considerevole della circolazione intracranica.

Questi fatti sono stati confermati nel 1877 da Salathé, il quale ha nella sua tesi sui movimenti del cervello mostrato, che durante il sonno si aveva una diminuzione notevole dell'espansione cerebrale, la quale come sapete, è in rapporto diretto coll'irritazione arteriosa dell'encefalo. Infine questi fatti sono stati ancora verificati dalle importanti esperienze di Mosso, il quale ha potuto infatti in una donna, il cui cranio era in parte scomparso in seguito d'una necrosi sifilitica, registrare i movimenti d'espansione del cervello; e queste ricerche hanno mostrato i due fatti seguenti di grande rilievo, cioè che ogni lavoro intellettuale aumenta l'attività circolatoria del cervello e che durante il sonno questi movimenti espansivi toccano il loro minimo.

Laonde ogni medicamento che avrà l'effetto di rallentare la circolazione cerebrale, potrà essere un ipnotico, mentre al contrario ogni medicamento che apporterà una congestione dell'encefalo, non potrà essere piazzato in questo gruppo. S'intende però che, nell'ipotesi che io ho fatto per spiegare il sonno, l'anemia e la congestione del cervello non debbono oltrepassare certi limiti, perchè quando l'anemia cerebrale è estrema, si producono fenomeni convulsivi e paralitici ovvero, quando la congestione è troppo intensa, sopravviene uno stato di sopore che simula il sonno fisiologico.

L'oppio non è un ipnotico.

Ma mi direte, che si penserà dell'oppio e dei suoi alcaloidi, i quali sono medicamenti congestionanti l'encefalo? essi non sarebbero dunque più tra gl'ipnotici? Io risponderò, o signori, molto nettamente a questa quistione dicendovi, che considero l'oppio come un rimedio analgesico e tonico, anzichè come ipnotico. Per me l'oppio non fa punto dormire, e la famosa *virtus dormitiva* della quale si vestiva il baccelliere nella comedia del *Malato immaginario* non esiste che nell'immaginazione dell'immortale commediante. Io so di allontanarmi dalla comune credenza, sostenendo quest'affermazione; ma più studio tale qui-

stione dell' oppio, e più ancora mi convinco nella mia opinione (*).

Oppio e morfina.

L'oppio e la morfina presi a dose terapica, non determinano rigorosamente parlando il sonno; producono uno stato speciale di assopimento, di visione ed anche di beatitudine, durante il quale il cervello, fortemente eccitato dalla congestione causata da siffatte sostanze, continua a funzionare, però in una maniera esagerata. Questi fenomeni di eccitazione cerebrale spingono molti all' abuso di esse, fino al punto da cadere in uno stato morboso speciale, che si descrive oggi sotto il nome di *mania morfinica.*

Io a questo riguardo mi rivolgo a tutti coloro che hanno preso l'oppio, e voi vedrete che il maggior numero vi risponderà di avere con esso provato non già il sonno, ma uno stato di tranquillità generale che ha prodotto in loro un periodo di calma e di sollievo. Così io mi permetterò criticare la denominazione di *morfeomania*, proposta dal Zambaco (da Costantinopoli) per caratterizzare l'abuso che si fa oggidì della morfina;

(*) I Dottori Cappelli e Brugia, essendosi loro presentata la favorevole occasione d' incontrarsi in due individui, ai quali una causa traumatica avea prodotto una considerevole soluzione di continuo della scatola cranica, istituirono una serie d'importanti esperienze, allo scopo di determinare le variazioni che taluni agenti terapeutici inducono sul volume del cervello, di studiare le modificazioni ch'essi determinano nella forma del polso cerebrale, e di confrontare finalmente le variazioni sfigmiche e volumetriche del cervello con quelle che i medesimi rimedii inducono nel polso e nel volume dell' antibraccio. Dopo l' amministrazione per via ipodermica, di 1 a 2 centigrammi d' idroclorato di morfina, ottennero i seguenti risultati:

1.° In un primo periodo, che dura pochi minuti dopo la somministrazione del medicamento, si ha nelle arterie dell' antibraccio e del cervello *un lieve grado di costrizione* (avvicinamento delle due curve all' ascissa, diminuzione in esse della influenza del respiro, minore altezza delle singole pulsazioni, maggior risalto delle elevazioni di elasticità).

2.° Alla costrizione succede una *diminuzione del tono vascolare*, che raggiunge il suo massimo, quando già cominciano a manifestarsi gli effetti del sonno: onde si ha un *aumento contemporaneo del volume dell'antibraccio e della pressione endocranica.*

3.° In un terzo periodo, mentre tuttavia prosegue il sonno, va a grado a grado, e con forti oscillazioni, ripristinandosi la tonicità vascolare.

G. Traversa

perchè io lo ripeto, non è il sonno che cercano gli individui dediti alla passione della morfina, ma bensì l'eccitazione determinata da quest'alcaloide. Io credo dunque che bisognerebbe conservare l'espressione di *mania morfinica* proposta da Levinstein, il quale ha descritto per il primo sotto questo nome il complesso sintomatico determinato dal morfinismo, ovvero di adottare il nome più grammaticale di morfinomania recentemente proposto dal Prof. Ball.

Cloralio.

Fra gl'ipnotici due nuovi medicamenti devono essere soprattutto studiati; il cloralio e la paraldeide. Sarò breve sul primo di questi corpi, perchè tutti voi conoscete questo prezioso medicamento, introdotto nella Terapeutica da Liebreich nel 1869, ed il cui consumo oggi ascende a migliaia di chilogrammi. Io debbo intanto ricordarvi ch'esso è irritante; e nel 1871, quando praticavo con Hirne talune ricerche, che ci han permesso già di affermare le proprietà antifermentative ed antiputride del cloralio, noi abbiamo lungamente insistito sulla sua azione caustica; non vi meraviglierete dunque di riscontrare nelle persone che abusano di cloralio (poichè al pari degli alcoolici, sonvi anche dei veri cloralici) accidenti gastrici del tutto analoghi a quelli che si osservano in seguito all'abuso di alcool.

Pertanto è sempre necessario di sciogliero in una grande quantità di veicolo; ed io ho d' ordinario l' abitudine di amministrarlo, sia nel latte aggiunto ad un tuorlo d'uovo, sia nel latte di pollo (*). Malgrado queste precauzioni il cloralio è spesso mal tollerato; in tale caso vi consiglio di amministrarlo per il retto, siccome generalmente è ben tollerato unendolo ad un bicchiere di latte misto ad un tuorlo d'uovo. Quanto alla sua amministrazione col metodo ipodermico, ciò deve essere riservato unicamente nei casi di urgenza estrema, come nell'avvelenamento per stricnina o nei fatti di eclampsia, poichè l' azione irritante di tali iniezioni determina frequentemente escare più o meno estese.

Azione ipnotica del cloralio.

Parecchie ipotesi si sono fatte per spiegare l'azione del cloralio; gli uni, fondandosi soprattutto sulle esperienze di Personne, il quale trovò tracce di cloroformio nel sangue degli animali cloralizzati, hanno sostenuto che questo provveniva dalla decomposizione del cloralio in acido formico e cloroformio, al quale il cloralio doveva la sua azione. Gli altri al contrario

(*) Per latte di pollo s'intende una bevanda ottenuta dall'agitazione di un tuorlo d'uovo nell'acqua calda alquanto edulcorata.

hanno mostrato, che il cloralio agiva per sè stesso senza subire decomposizione. Io adotto interamente questo modo di vedere, e credo che il cloralio è per un' azione diretta sugli elementi nervosi del cervello e del midollo spinale, che determina gli effetti ipnotici ed anestesici, e chiamo in appoggio di questa opinione le esperienze che ho fatte un quindici anni fa e che voglio riprodurre sotto i vostri occhi.

Eccovi un coniglio, noi andiamo ad iniettargli sotto la cute una soluzione, contenente 3 grammi di cloralio. Dopo di avere gettate alcune grida, dovute all'azione caustica locale della soluzione, il coniglio cade rapidamente in uno stato di anestesia assolutamente paragonabile a quella determinata dal cloroformio, la quale durerà sino a che la dose del cloralio non sarà stata eliminata in natura per i pulmoni e per le urine. Come spiegare la pronta anestesia totale di questo animale, se si accetta la teoria dello sdoppiamento del medicamento in cloroformio ed in acido formico? Tale sdoppiamento richiede lungo tempo a farsi e produce uno sviluppo sì debole di cloroformio da rendere impossibile la produzione dell'anestesia.

Però il cloralio, agendo per sè stesso sugli elementi nervosi, ha la medesima azione del cloroformio cioè produce l'anemia del cervello. A questo riguardo, le esperienze d' Hammond sono completamente dimostrative; il cloralio perciò deve essere piazzato tra i veri ipnotici, cioè tra i medicamenti che producono il sonno cagionando l'anemia dell'asse cerebro-spinale (*).

Ma, oltre queste proprietà ipnotiche, non bisogna dimenti-

(*) I dottori Cappelli e Brugia dalle loro osservazioni cliniche hanno concluso: che il cloralio esercita un' azione paralizzante sui vasi, più precoce e più manifesta nelle arterie periferiche che non in quelle del cervello, onde per loro gli effetti del cloralio vanno distinti in due diversi periodi:

1.° In un primo periodo si ha realmente anemia cerebrale per effetto della diminuita resistenza arteriosa alla periferia (aumento di volume nell' antibraccio; segni sfigmici in esso di scemata tonicità vascolare, diminuzione del volume del cervello, discreto e successivo indebolimento della forza viva del cuore; questo periodo iniziale persiste sino alla comparsa dei primi effetti del sonno.

2.° In seguito però anche nei vasi cerebrali avvengono fenomeni d'angio-paresi, ed allora aumenta il volume del cervello e si modifica adeguatamente la curva sfigmica. Tale aumento di volume dura per un tempo variabile ed è poscia seguito da una nuova diminuzione, la quale coincide col risvegliarsi dell' individuo in esperimento, e persiste anche nel successivo stato di veglia. *G. Traversa*

care che il cloralio sembra agire sul cuore; e come ha detto Gubler ad alta dose è un veleno del cuore, il quale negli animali cloralizzati si trova in diastole. Questi tre grandi effetti del cloralio — l'anemia dell'asse cerebro-spinale, (è perciò ipnotico) l'azione sul cuore, ed infine gli effetti irritanti sullo stomaco — debbono servirci di guida nell'applicazione terapeutica di questo prezioso medicamento.

Applicazioni terapeutiche del cloralio.

In tutte le piressie febbrili a forma congestiva, esso si mostrerà superiore all'oppio nel produrre il sonno; così nella febbre tifoide, nella pneumonite, nel delirio alcoolico è al cloralio, che dovete ricorrere per calmare l'agitazione degli ammalati, come pure in circostanze d'insonnio ribelle nei nevropatici.

Al contrario, esso non dovrà prescriversi agli ammalati sofferenti di morbo cardiaco e particolarmente in quelli, nei quali esistono disordini dell'orificio aortico; quivi l'oppio è di gran lunga superiore. Non lo prescriverete negli individui affetti di malattia dello stomaco, perchè la sua azione irritante locale aggrava fortemente le dispepsie e soprattutto quelle a forma irritativa. Infine nelle affezioni del faringe e del laringe, l'amministrazione per lo stomaco ne diviene molto difficile a causa della sensazione di bruciore, che determinano le pozioni di cloralio al loro passaggio nella dietrobocca; ma in tali casi potete impiegarlo per clistere, il che è uno dei migliori modi di amministrare questo medicamento.

Desso si mostra anche utile contro talune forme d'intossicazione ed in particolarità, nell'avvelenamento per stricnina, nel *delirium tremens*, nell'intossicamento uremico a forma eclampsica. Esso in tutte le malattie dà buoni risultati, ma inferiori però a quelli ottenuti colla paraldeide, della quale vado subito a parlarvi.

Paraldeide.

Le aldeidi prese nel loro insieme costituiscono oggi un gruppo speciale molto considerevole, allo studio del quale il nostro collega ed amico, il D.r Bourgoin, (1) ha dedicato un intero volume. Esse sono, come sapete, sostanze alcooliche disidrogenate o meglio gl'idruri dei radicali acidi alcoolici. Qui ci occuperemo soltanto dell'aldeide etilica o, come si dice, acetica, o meglio ancora idruro d'acetile avente per formula C^2H^4O, essendo la formula dell'alcool etilico C^2H^6O.

La paraldeide è un corpo, il quale è costituito dalla riunione di 3 atomi d'aldeide e che ha per formula $C^6G^{12}O^3$ o,

---

(1) Bourgoin, Des aldéhydes (Encyclopédie chimique, 1885).

se vi aggrada meglio, 3 (C^2H^4O). Essa è, come potete vederla nei saggi che vi presento e che abbiamo mantenuto alla temperatura di 10 gradi, un corpo solido cristallizzato, che fonde al disopra di questa temperatura; questo punto della fusione permette di distinguere le aldeidi pure da quelle che non sono tali. Nel commercio infatti troverete due specie di paraldeidi, l' una liquida a 0 gradi, l' altra invece solida a 10 gradi; a quest'ultima si deve attribuire, secondo Yvon, il nome di *paraldeide pura.*

Amministrazione della paraldeide.

Questa è solubile nell'alcool e nell'acqua; 10 grammi di acqua sciolgono 1 grammo di paraldeide, e questo grado di solubilità permette di formulare le diverse preparazioni di cui vi parlerò, e fra le quali voglio indicarvi soprattutto due formule proposte da Yvon; l' una è una pozione e l' altra un elixir. Eccovi la pozione:

Paraldeide	gmi.	2
Acqua di tiglio	»	70
Tintura di vainiglia	goc.	20
Sciroppo di lauro-ceraso	gmi	30

Eccovi, poi, la formola dell'elixir:

Paraldeide	gmi.	10
Alcool a 90 gradi	»	48
Tintura di vainiglia	»	2
Acqua	»	30
Sciroppo semplice	»	60

Una cucchiaiata da bocca di questo elixir contiene 1 grammo di paraldeide. Io uso d'ordinario la formula seguente, che è la medesima di quella delle soluzioni di ioduro o del bromuro di potassio:

Paraldeide	gmi.	15
Acqua	»	250

Ciascuna cucchiaiata da bocca di questa soluzione contiene 1 grammo di paraldeide; la faccio prendere in una bevanda o al rhum, o, come è da preferirsi al kirsch. La paraldeide, come potete constatare, ha un odore sgradevole tutto speciale, che ricorda perfettamente l'alito dei bevitori; però unendola coi liquori di forte gusto, le si toglie subito l'odore ed il sapore spiacevole. Il D.r Desnos si serve come veicolo d' un giuleppo gommoso, edulcorato collo sciroppo di frutta.

Si è servito anche della via rettale, come mezzo d'ammini-

strare la paraldeide, specialmente negli alienati; Kéraval e Nerkam hanno impiegato questa formula:

Paraldeide	gmi. 2
Tuorlo d'uovo	n. 1
Acqua di bismalva	gmi. 120

Questi medici pretendono che i clisteri di paraldeide sono superiori a quelli di cloralio e la dose attiva di ciascun clistere sembrerebbe essere metà di meno che per la via dello stomaco. I medesimi dottori hanno adoperato, sempre negli alienati, la paraldeide per iniezioni sottocutanee, servendosi della formula:

Paraldeide	gmi. 5
Acqua distillata di lauro-ceraso	» 5
Acqua distillata	» 15

Ciascun grammo di questa soluzione contiene 20 centigrammi di paraldeide.

Le iniezioni sarebbero state sempre inoffensive, ma riuscirebbero molto dolorose; le esperienze ch'io ho fatte della paraldeide per iniezioni sottocutanee, hanno quasi sempre determinato negli ammalati non solamente dolore, ma ancora indurimenti infiammatorii ed anche ascessi; credo quindi che bisogna assolutamente respingerne dalla pratica l'uso delle iniezioni sottocutanee.

A quale dose devesi amministrare la paraldeide? Ordinariamente voi otterrete l'effetto desiderato dandone 2 a 3 grammi in unica volta. Ma prima di procedere oltre, è necessario conoscere l'azione fisiologica di questa sostanza.

Nel 1878, nelle nostre ricerche sperimentali intraprese su il potere tossico degli alcool con Audigè (1), noi non avevamo dimenticato le aldeidi e, riprendendo le ricerche di già fatte da Lussana ed Albertoni nel 1874, abbiamo mostrato che, nel cane si determinava rapidamente la morte, iniettando sotto la pelle dell'animale gmi. 1,60 a 2 grammi di paraldeide per ogni chilogrammo del peso del corpo, e che a dose minore si produceva una ebbrezza molto rapida e profonda; abbiamo noi attribuito una parte importante a questa sostanza negli avvelena-

(1) Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools. — Lussana et Albertoni. Sull'alcool, sull'aldeide e sugli eteri vinici (lo Sperimentale), decembre 1874, p. 753.

menti prodotti dagli alcool male rettificati o impuri, che contengono sempre proporzioni notevoli di questo corpo.

Dopo l'introduzione della paraldeide, ho voluto riprendere di nuovo questo studio e vedere, se la si potesse applicare alla terapeutica. L'aldeide acetica per sè stessa non può essere adoperata, poichè è talmente volatile ch'essa, allorquando se ne introduce un cucchiaio da caffè nella bocca, si evapora immediatamente e non può arrivare nello stomaco. Io ho allora pensato di impiegare una combinazione solida e stabile d'aldeide, l'aldeidato d'ammoniaca, corpo solido, cristallizzato e perfettamente solubile; questo è una sostanza irritante e caustica ed amministrato per iniezioni ipodermiche ovvero per lo stomaco, ha prodotto per la sua proprietà caustica disordini tali, che ho dovuto rinunziarne all'uso.

La paraldeide è stata introdotta in terapeutica da Cervello nel 1883, poi son venuti successivamente i lavori di Albertoni e di Morselli in Italia; di Gugl, di Peretti in Germania; di Masius nel Belgio ed infine in Francia io ho studiato questo corpo e voi troverete nella importante tesi del mio allievo, il D.r Coudray, fatta nel 25 aprile 1884, i principali risultati da noi ricavati. Infine di recente il nostro collega ed amico, il D.r Desnos, ha fatto sull'argomento all'Accademia di medicina una comunicazione (1).

Azione fisiologica della paraldeide.

Noi abbiamo sperimentato la paraldeide sopra differenti animali: rane, conigli, cavie e cani; e per fare queste esperienze, la

(1) Cervello, Paraldeide come antagonista della Stricnina (Arch. per le Scienze mediche, t. VII, 6); Ueber die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beitrag zu den studien ueber das Chloralhydrat (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacologie, t. XVI, cah. 3 et 4); Sull'azione fisiologica della Paraldeide e contributo allo studio del Cloralio idrato (Arch. per le Scienze mediche, t. VI, nº 12). — Albertoni, Archives italiennes de biologie. t. III, fasc. 2. — Morselli, Irrenfreund, t. XXVI, 3, 1883. — Bergesio, Rivista sperimentale di freniatria e di medicina legale, 3. fascicule, 1882. — Peretti, Ueber die schlafmachende Wirkung des Paraldehyds (Berl. Klin. Wochenschrift, nº 40, 1883). — Gugl, Ueber Paraldehyds als Schlafmittel (Zeitschrift f. Therapie, 1883, 1. août). — Berger, Breslauer Ærztl. Zeitschr., t. V, 6, 1883. — John Brown, Sur l'emploi thérapeutique et hypnotique de la paraldéhyde (Brit. Med. Journ., may 19, p. 956, 1883). — Langreuter, Arch. f. Psych. Nerwenkrankheiten, XV, fasc. 1. — Coudray, De la paraldéhyde (Thèse de Paris, 1884). — Desnos, De la paraldéhyde (Bull. de thér., t. CIX, 1885, p. 52).

abbiamo amministrata per iniezioni ipodermiche. Allorquando nel cane si giunge alla dose di 2 grammi per chilogramma, si determina la morte molto rapida con anestesia completa e perdita di tutti i riflessi, e se si segue attentamente i fenomeni che si manifestano, si vede che la paraldeide attacca successivamente il cervello, la midolla ed il bulbo. La perdita dei riflessi produce una doppia azione sulla circolazione e sulla respirazione; evvi rallentamento nei movimenti del cuore e diminuzione nella tensione arteriosa come pure una diminuzione nei movimenti respiratorii.

La paraldeide rientra dunque, come vedete, tra i corpi analoghi al cloralio ed al cloroformio, che producono il sonno e l'anestesia anemizzando l'asse cerebro-spinale; è perciò un ipnotico nel vero senso della parola.

Il sonno determinato dalla paraldeide, è molto analogo a quello prodotto dal cloralio; d'ordinario è calmo, ma in alcuni preceduto da un periodo d'eccitazione o di agitazione analoga a quella provocata dall'ebbrezza (*).

(*) I dottori Cappelli e Brugia si sono anche occupati dell'azione della paraldeide, e siccome dessa non produce sempre con sicurezza l'effetto ipnotico, così questi due sperimentatori han fatto esperienze e nei casi in cui essa valse a determinare il sonno ed in quelli in cui fu somministrata senza che si siano ottenuti effetti ipnotici. La dose impiegata fu di 3 a 4 grammi in una sola volta. Ecco le conclusioni ricavate:

1.° Dopo pochi minuti dalla ingestione della paraldeide, diminuisce alquanto la forza viva del cuore, e tale diminuzione si accentua sempre di più, fino a raggiungere il maximum durante il più profondo stato d'ipnosi. Tale effetto viene espresso graficamente dal deprimersi graduale e progressivo dello sfigmogramma cardiaco, di cui il profilo si rialza sol quando l'individuo comincia a ridestarsi. Codesta influenza sul cuore si mostra assai meno evidente in quei casi, in cui il rimedio non determina effetti sonniferi.

2.° Più lieve, ma altrettanto sollecita è l'influenza della paraldeide sulla circolazione periferica. Bastano solo 10 minuti perchè il polso dell'antibraccio si modifichi, arrotondandosi l'apice delle singole pulsazioni e scomparendo in esse quasi del tutto le elevazioni di elasticità. Il volume dell'antibraccio dapprima subisce una lieve diminuzione, forse dovuta alla minore energia cardiaca; indi a poco a poco aumenta pel prevalere dei fenomeni di angioparesi; cosicchè durante l'ipnosi la curva si eleva considerevolmente sull'ascissa; a tale effetto però è probabile che debba contribuire l'iperemia periferica, che si ha sempre come epifenomeno del sonno normale; quando la paraldeide non produsse sonno, si osservò invece nei vasi cerebrali

La paraldeide si elimina quasi esclusivamente per i pulmoni atteso la sua estrema volatilità; anche l'alito degli ammalati, ai quali si danno dosi un poco elevate da 3 a 4 grammi, conserva l'odore ripugnante e sgradevole delle persone dedite agli alcoolici.

Ritornando all'azione fisiologica, malgrado le affermazioni di Quinquaud e di Henocque i quali avevano sostenuto che la paraldeide agiva sull'emoglobulina determinando sempre la produzione della metaglobulina, le esperienze di Hayem tendono a dimostrare che questa azione è erronea e che la paraldeide ha nessuna o poca azione sul principio colorante dei globuli sanguigni.

Antagonismo della paraldeide e della stricnina.

L' antagonismo della paraldeide colla stricnina è in questi studii fisiologici, un argomento molto interessante, digià messo in evidenza dagli sperimentatori italiani e confermato pienamente dalle esperienze di Coudray. La esperienza che voglio fare alla vostra presenza vi farà ben comprendere questa azione antagonistica.

Eccovi due conigli : all' uno s'inietta nel tessuto cellulare 2 grammi di paraldeide; l'altro al contrario non riceverà alcun medicamento. Poscia iniettiamo al coniglio che non ha ricevuto la paraldeide 1 milligrammo di stricnina ; esso è assalito immediatamente da convulsioni tetaniche, che caratterizzano questo avvelenamento e soccombe ; al coniglio, cui si è amministrata la paraldeide, s'iniettano 4 milligrammi, potendo arrivare sino a 6 milligrammi senza determinare accidenti mortali. Sicchè il coniglio, paraldeidizzato può ricevere dosi trenta

---

un grado più cospicuo di *ipnotomia* ed una discreta diminuzione del volume dell'antibraccio.

3.° Poche infine sono le modificazioni che la paraldeide induce sul circolo cerebrale, ove si prescinda dalla leggiera influenza, ch'essa in generale esercita sulla pressione sanguigna. Codeste esperienze si accordano con quanto hanno ottenuto Musso e Bergesio cioè che essa agisca diminuendo in modo appena sensibile il volume del cervello e la tensione endoarteriosa.

Da tutto ciò emerge, concludono i sullodati dottori, che la paraldeide, se avesse sicuro effetto ipnotico, potrebbe con vantaggio sostituirsi al cloralio, allo scopo di evitare i fenomeni d' angioparesi, che quest' ultimo in modo pronunziato determina. Tuttavia, per l' azione deprimente sul cuore, la paraldeide è controindicata negli infermi, in cui per qualsiasi ragione sia diminuita la resistenza del muscolo cardiaco. *G. Traversa*

volte più grandi che la dose tossica mortale. Lo stesso succede nel cane. Un animale di media taglia muore allorquando gli si amministrano 2 milligrammi di stricnina; quando gli si è precedentemente amministrata la paraldeide, si può amministrargli 1 centigrammo di stricnina senza produrre la morte. Come spiegare questo antagonismo?

La risposta a tale quistione merita di trattenerci alcuni istanti. Di già nelle mie *Lezioni di clinica terapeutica*, ho segnalato una esperienza importante di Thénard, che mi sembrava di spiegare in una maniera molto netta questo antagonismo. Thénard, dopo di avere anestesizzato un coniglio mediante l' etere, gli amministrava una dose mortale di stricnina, e sino a tanto che l'animale restava sotto l'influenza dell'etere i sintomi dovuti alla stricnina non apparivano. Ma una volta scomparsa l'anestesia, l'animale soccombeva all' avvelenamento stricnico. La medesima esperienza può essere riprodotta dal cloralio, col cloroformio e noi abbiam visto che colla paraldeide i risultati sono uguali. C'è dippiù; si può ancora trovare tra l'alcool e la stricnina il medesimo antagonismo, e le esperienze di Amagat, di Luton, di Jaillet hanno provato che, se colla stricnina si poteva impedire la manifestazione degli accidenti gravi dell'alcoolismo acuto, viceversa si prevenivano anche gli accidenti stricnici col dare dosi sufficienti di alcool.

Antagonismo in generale.

Le ricerche fisiologiche hanno mostrato che tutti questi medicamenti — cloroformio, etere, cloralio, alcool — agivano direttamente in natura sulla cellula nervosa, e per parte mia, ho dimostrato, a proposito di quest'ultimo corpo, in una maniera indubitabile, tanto nell' uomo come negli animali, la presenza dell' alcool nella sostanza cerebrale. Noi sappiamo poi che la stricnina ha un'azione attiva sugli elementi nervosi dell' asse cerebro-spinale, di tal modo da potersi dire che, allorquando un elemento nervoso è impregnato d'un medicamento, rifugge sino ad un certo limite dal ricevere l'impressione d' un altro medicamento; sicchè si può spiegare in una maniera fisiologica e scientifica l'antagonismo ch' esiste tra le diverse sostanze testè enumerate e la stricnina.

Tolleranza dei medicamenti.

Ma mi sembra che si può andare più oltre, e spiegare l'intolleranza e la tolleranza di un certo numero di sostanze medicamentose. I medicamenti che hanno un'azione elettiva sul sistema nervoso debbono, per produrre i loro effetti, agire sugli elementi nervosi perfettamente sani, e basta sia l' impregnamento interno d'un altro medicamento, sia una modificazione molecolare appena apprezzabile, per impedire que-

st'azione, ed è in questo modo che si deve, a mio modo di vedere, spiegare la tolleranza meravigliosa che presentano alcuni alcoolici alle sostanze le più tossiche; è così che nel *delirium tremens* si è potuto dare dosi colossali d'oppio, di stricnina ecc. Similmente gli alienati presentano, per lo stesso fatto, una tolleranza sovente strana ad alcuni veleni; io prenderò come esempio il trattamento di alcune forme di follia col cloridrato di morfina, dove si vede alcuni medici non esitare ad iniettare in una volta da 75 centigrammi ad 1 grammo di quest'alcaloide e ciò senza inconveniente di sorta.

Spiegherò inoltre nello stesso modo la tolleranza e l'intolleranza ai medicamenti, che presentano i nevropatici e che Huchard ha caratterizzato colla felice espressione di *atassia terapeutica.* Noi vediamo infatti avvenire negli individui isterici, con dosi assolutamente minime e quasi omeopatiche di certi medicamenti, fenomeni tossici, mentre gli stessi individui tollerano, senza accidenti, dosi molto pronunziate di medicamenti molto attivi. Ma ritorniamo alla paraldeide e vediamo tosto quali applicazioni più utili se ne possono trarre.

Applicazioni terapiche della paraldeide.

La paraldeide, paragonata al cloralio, ha su di questo i seguenti vantaggi: è meno irritante ed anche meglio tollerata dallo stomaco e dal faringe; non è un veleno del cuore; però ha proprietà analgesiche minori del cloralio, cioè calma meno il dolore; così, tutte le volte che l'insonnio è provocato da manifestazioni dolorose, la paraldeide si mostrerà inferiore al cloralio e soprattutto alla morfina. All'incontro, nello insonnio nervoso e principalmente in quello provocato da abuso di alcool, dessa riesce di molto superiore al cloralio e voi avete potuto vedere molte volte nella clinica il grande beneficio che ricaviamo sempre dalla paraldeide negli individui affetti da alcoolismo.

La si è molto adoperata nelle diverse forme d'alienazione mentale; in Francia, il D.r Kéraval ed il D.r Nerkam han fatto a questo riguardo un gran numero di pruove (1).

Essi hanno mostrato che la paraldeide era un eccellente ipnotico in alcune forme d'insonnio con agitazioni, che così frequentemente si mostrano nel decorso delle affezioni cerebrali. Essi hanno anche notato buoni effetti nelle nevrosi convulsive, particolarmente nelle crisi epilettiche e nelle manifestazioni multiple dell'isterismo. Aggiungerò che, nel maggior numero di

(1) Keraval et Nerkam, Action hypnotique et sédative de la paraldéhyde dans les différentes formes d'aliénation mentale (Soc. médico-psychol., mai 1884). — Nerkam, Thèse de Paris, 1884.

casi di morfiomania, ho potuto sostituire all'abuso dell' iniezioni di morfina l'uso della paraldeide, alla dose di 3 a 4 grammi per giorno.

Si è sostenuto, che il cloralio era superiore alla paraldeide, perchè l' abitudine con questo primo corpo era molto meno grande che col secondo. Le mie osservazioni non sono assolutamente conformi a questo modo di vedere ed ho visto ammalati, i quali per mesi, hanno sempre ottenuto i medesimi effetti colle medesime dosi; io posso citare, per esempio, l' osservazione di un Messicano affetto d'ittero cronico, il quale ottenne, per quasi un anno, un sonno riparatore colla dose di 3 grammi di paraldeide, la quale è stato il solo rimedio capace di combattere senza rischio il prurito che privava codesto infermo del sonno; tutti gli altri ipnotici fecero cattiva prova, determinando accidenti da parte del fegato o dello stomaco.

Io penso dunque, che l'abitudine colla paraldeide non è così grande come si è voluto dire, e fra gl'ipnotici, è uno di quelli di cui si può meglio prolungare l' uso senza grande inconveniente. La paraldeide mi sembra indicata nell' avvelenamento per stricnina, ed io la credo anche perfettamente applicabile al trattamento dell' eclampsia.

Quest' argomento non è ancora completato ; nella ventura lezione vi parlerò degl' ipnotici, che sono stati scoverti in quest'anno cioè l'uretano, l'ipnone e l'opeina.

LEZIONE QUATTORDICESIMA

SUI NUOVI RIMEDII IPNOTICI (seguito)

Signori,

Nell'ultima conferenza vi ho riassunto la storia del cloralio e della paraldeide, oggi voglio mettere alla vostra conoscenza i rimedii ipnotici, che sono stati recentemente scoverti, cioè l'ipnone, l'uretano e l'opeina (*).

(*) Fra i nuovi rimedii ipnotici bisogna annoverare la *boldo-glucina*, la cui conoscenza è più antica dell'ipnone e dell'opeina.

Dessa è il principio attivo del boldo, il quale è un piccolo albero aromatico, originario del Chilì, e descritto la prima volta dal Molina nel 1772 sotto il nome di *Pneumus Boldus*.

Da tempo quasi immemorabile il boldo è usato in Bolivia per la cura delle malattie di fegato, frequentissime in quel paese. Ma fra noi la sua azione è stata studiata nel 1874 dal Dujardin-Beaumetz e Verne, i quali prepararono la tintura e l'essenza di boldo e notarono con queste preparazioni effetti diuretici ed un poco di sonnolenza.

Fino al 1884 non si ebbero altre ricerche in proposito. In quell'anno lo Chapoteaut, dopo aver fatto notare che la boldina, già nel 1874 ottenuta da Bourgoin e Verne, esisteva in piccolissima quantità nelle foglie del boldo, e che quest'alcaloide aveva proprietà fisiologiche ben poco rilevanti, riuscì ad isolare un glucoside, assegnandogli la formola $C^{19}H^{28}O^{2}$, che in seguito è stato chiamato boldo-glucina.

Le prime ricerche sull'azione fisiologica di questa sostanza si debbono al Laborde, e poi al Quinquaud in compagnia dello stesso Laborde, ed in ultimo a Juranville che ne ha fatto uno studio clinico.

Il Laborde nelle sue ricerche adoperò di questo glucoside preparato da Chapoteaut una soluzione acquosa, titolata, limpida, di un bel giallo d'ambra, di odore piacevole, aromatico che ricorda quasi quello del timolo. Egli si servì di animali diversi (cavie, conigli, rane, cani) ed introdusse la soluzione per via ipodermica, per ingestione con la sonda esofagea, ed in alcuni animali per iniezione

Però, prima d'incominciare a trattare il mio argomento, desidero riparare un'omissione, alla quale andai incontro nel parlarvi dell'oppio. Io, nel sostenere che questo non era un rimedio

---

intravenosa e per applicazioni locali. Le conclusioni, cui pervenne l'esimio sperimentatore, si possono così riassumere:

1.° Il boldo, mediante uno dei suoi principii, che sembra chimicamente costituito da un glucoside, esercita principalmente sul sistema nervoso un'azione *ipnotica*, producendo il sonno con tutte le sue conseguenze di sospensione momentanea degli atti funzionali della vita cosciente e di relazione.

2.° Quest'azione predominante si accompagna con un certo grado di anestesia generale e dei sensi specifici, massime del senso dell'udito, e con l'abolizione del riflesso oculo-palpebrale.

3.° Lo stato di sonno è preceduto ed accompagnato da una incoordinazione motrice, analoga a quella che contraddistingue l'ebbrezza alcoolica e si manifesta soprattutto usando dosi vicine alla dose tossica.

4.° L'influenza del glucoside del boldo sugli atti funzionali della respirazione e della circolazione deriva direttamente dalla sua azione ipnotica; essa calma e rende regolari i movimenti respiratorii ed i battiti del cuore; ne riduce il numero, sino a farli cessare, qualora si usino dosi tossiche, le quali producono la morte, cominciando appunto dall'indebolire i moti del respiro; e ciò probabilmente per una diffusione della sua influenza al centro respiratorio bulbare.

5.° Altro risultato dell'azione fisiologica è l'abbassamento termico, sebbene assai modico.

6.° Si nota pure un'influenza stimolante sulle varie secrezioni, massime su quella del fegato e dei reni, per le quali vie sembra che il farmaco si elimini. Tale eliminazione per la via dei reni si rileva dall'odore aromatico e peculiare della boldo-glucina nelle urine e che si sviluppa coll'ebollizione in presenza di alcune goccie di acido solforico con aggiunta di un alcali (soda o potassa).

7.° Gli effetti fisiologici si manifestano allo stesso modo, tranne varietà di gradi dovute al modo d'introduzione e di assorbimento, sia che lo si dia per iniezione intravenosa od ipodermica, sia che si amministri per la via dello stomaco.

8.° L'introduzione per la via dello stomaco può provocare, con una certa dose, nausea e vomito; ma la dose efficace per produrre il sonno, massime nel cane, non rappresenta in maniera assoluta una quantità capace di promuovere anche il vomito.

9.° Gli effetti tossici mortali, che richiedono per prodursi dosi molto elevate (40 a 60 centigmi. per cavie del peso medio di 350 a 450 grammi, per cani di 9 a 12 kilgr.) si manifestano primieramente con la sospensione progressiva dei movimenti respiratorii, durante un sonno tranquillo e non interrotto, senza reazione apparente di alcuna specie, e soprattutto alcuna scossa convulsiva.

ipnotico ma bensì un analgesico, ho dimenticato di richiamare alla vostra attenzione il medico, che più aveva lavorato per sostenere questo modo di vedere, cioè il D.r Pécholier, il

---

10.° La poca tossicità del glucoside sembra dovuta all esser questo totalmente o quasi privo dell'alcaloide che sembra coesistere con esso nel boldo e che dalle esperienze fatte risulta essenzialmente tossico e convulsivante.

Il Juranville ha studiato l'azione della boldo-glucina sulla circolazione notando; diminuzione di ampiezza delle pulsazioni, lieve aumento di frequenza e costanza della pressione arteriosa.

Circa il meccanismo di quest'azione pare che queste modificazioni della circolazione non dipendano nè da paralisi degli pneumogastrici, nè da influenza deprimente del farmaco sul cuore, nè da influenze vasomotorie ma piuttosto da aumento di frequenza dei battiti cardiaci.

Gli studii, praticati per osservare gli effetti del farmaco sulla circolazione cerebrale, fanno notare una minore congestione del cervello, probabilmente un certo grado d'anemia, che, secondo il Juranville non contrasterebbe coll'acceleramento dei battiti cardiaci, giacchè quest'aumento di frequenza non è molto forte e la contrazione cardiaca ha un'ampiezza minore. Da questi esperimenti risulta che la boldo-glucina è un farmaco ipnotico: ed il sonno, da essa provocato, può essere ravvicinato al sonno normale:

1.° Perchè ne ha tutte le apparenze ; calma, mancanza quasi completa di anestesia ecc.

2.° Sotto il rispetto della funzione respiratoria, la quale si fa regolare ed un po' meno frequente.

3.° Sotto il rispetto degli scambii nutritivi, il cui abbassamento è rivelato da notevole diminuzione nella quantità di acido carbonico esalato.

4.° Sotto il rispetto della circolazione cerebrale, essendo il cervello meno congesto che allo stato di veglia; il che sembra indicare un minore afflusso di sangue arterioso nella massa encefalica.

Le osservazioni cliniche del Juranville sembrano avere confermata l'indicazione ipnotica della boldo-glucina, la quale, secondo questo sperimentatore, sarebbe preferibile agli oppiacei, al cloralio, alla paraldeide per la facile tolleranza, perchè non produce disturbi digestivi, anzi favorisce l'appetito e facilita il lavorio di assorbimento. Egli ha ottenuto costantemente il sonno in alienati che erano in preda ad eccitamento e che da lungo tempo non dormivano più.

La dose necessaria per produrre il sonno, varia da 1 a 8 grammi: sicchè fa d'uopo impiegare dosi elevate per ottenere l'effetto ipnotico: il che è un inconveniente che rende impossibile l'amministrazione del farmaco per pozione, come consiglia il Laborde, o per pillole.

Juranville ha impiegeto i clisteri con vantaggio; e previo

quale, nel suo lavoro intitolato *Qual' è la virtù dell' oppio?*, ha sostenuto arditamente che l'oppio era un tonico e che la sua sola azione calmante diretta è quella ch'esso determina sulla sensibilità. Questa è completamente la mia opinione, ed io tenevo a farvi conoscere quest'importante lavoro pubblicato nel 1880 (1); dopo ciò passo subito allo studio dei nuovi ipnotici.

Ipnone od aceto-fenone.

L'ipnone, del quale vado dapprima a tesservi l'istoria, è un corpo le cui proprietà ipnotiche sono state scoverte da me e da Bardet, e voi avete potuto seguire passo a passo nel Laboratorio e nella Clinica le differenti fasi di queste scoperte, che noi comunicammo all'Accademia delle Scienze il 9 nov. 1883 (2).

Dopo questa prima comunicazione, numerose ricerche sono state fatte sull'azione fisiologica di questa sostanza, le osservazioni cliniche si sono moltiplicate, i modi d'amministrazione farmaceutica perfezionati, sicchè oggi possiamo fare uno studio quasi completo di quest'acetone.

L'aceto-fenone, scoverto da Friedel (3) nel 1857, è il tipo di una numerosa classe di acetoni misti, che hanno per formola generale $C^2nH^2n\text{-}^8O^2$ e che derivano dall'unione di due acidi organici; l'uno appartenente alla serie degli acidi grassi, l'altro a quella degli acidi aromatici, da cui il nome di *acetoni aromatici*, che si dà a questo gruppo di corpi chimici.

L'aceto-fenone, che ha per formola atomica C^8H^8O, porta differenti nomi, e se si legge l'importante lavoro di Bourgoin (4), si vede ch'esso è stato successivamente chiamato *metilbenzoile*, *acetilfenil*, *acetilbenzol*, *metil-fenil acetone*, *fenilmetilketone*. Il Friedel con una lettera, che ci ha fatto l'onore di scriverci, ci fa conoscere che talune di queste denominazioni non sarebbero esatte, e secondo lui, quest'acetone misto dovrebbe portare il nome di *fenil-metil-carbonile*.

A tutte queste denominazioni chimiche noi abbiamo creduto

---

vuotamento dell' intestino, ha introdotto nel retto la soluzione di 5 grammi del glucoside in 100 grammi di veicolo. In tal modo avrebbe ottenuto negli alienati agitati un sonno profondo e la scomparsa delle allucinazioni. *G. Traversa*

(1) Pécholier, Quelle est la vertu de l'opium? Montpellier, 1880.

(2) Dujardin-Beaumetz et Bardet, Sur un nouvel hypnotique, l'acétophénone ou hypnone (Acad. des sciences, séance du 9 novembre 1885).

(3) Friedel, Note sur la constitution des acétones (Comptes rendus de l'Acad. des sciences, séance du 14 décembre 1857, p. 1013).

(4) Bourgoin, Encyclopédie clinique, t. VII, p. 341.

dover sostituire, dal punto di vista pratico e terapeutico, una denominazione medica più comune, ed abbiamo proposto il nome d'*ipnone*, che comprende a sua volta e le proprietà fisiologiche di questo corpo e il gruppo chimico cui appartiene.

La chimica, imbarazzata per le esigenze scientifiche che la sforzano a dare ai corpi ch'essa scopre, nomi molto complessi, non può fornire alle sostanze medicamentose denominazioni comuni, e gli stessi inconvenienti, che si sono rinnovati a proposito dell' acetone di cui oggi ci occupiamo, si sono di già verificati, come voi avete visto, a proposito dei nuovi antipiretici. Quindi ai nomi tanto complicati di *diméthyloxyquinizina* e di *tetrahydroparaméthyloxyquinolina* si sono con giusta ragione sostituiti i nomi più brevi, oggi da tutti accettati, di *antipirina* e di *tallina*. Noi abbiamo usato del medesimo dritto coll'aceto-fenone, tanto più che, come si è visto sopra, si è dubbiosi sulle numerose denominazioni attribuitegli, che per la maggior parte sono false, se si tiene all'opinione dell'eminente chimico cui si deve la scoperta di questa sostanza.

Farmacologia.

L'ipnone si ottiene mediante distillazione secca da un miscuglio di acetato e benzoato di calcio. Alla temperatura ordinaria è liquido, ma basta abbassare la temperatura a 4 o 5 gradi perchè si congeli in massa cristallina; è un liquido incolore, molto rifrangente, e bolle a 198°. Quello che ci è servito per le nostre prime ricerche, ci è stato fornito dal sig. de Laire. L'aceto-fenone è un prodotto di laboratorio, non ancora è stato fabbricato in quantità; quindi il prezzo ne è relativamente elevato, quasi 200 lire per ogni chilogramma.

Il Limousin, che ha studiato con la massima cura le proprietà chimiche e fisiche di questo corpo, (1) ha mostrato che esso non è solubile nell' acqua e nella glicerina, ma si scioglie benissimo nell'alcool, nell'etere, nel cloroformio, nella benzina e nell' essenza di trementina. La sua densità si avvicina di molto a quella dell' acqua, giacchè un centimetro cubico pesa gmi. 1,6. Con il conta-goccie titolato di Lebaigue, 1 centimetro cubico d'ipnone dà 39—40 goccie: ciascuna goccia pesa circa 2 centigrammi e mezzo. La reazione di questo corpo è neutra, ma esso riesce irritante e caustico, e quando s'applica su una mucosa, provoca dolore e bruciore assai vivo.

L'ipnone ha un odore molto persistente, rassomigliante a quello di fieno tagliato, di mughetto, e d'acqua di laurocera-

---

(1) Limousin, Sur l'acéto-phénone ou hypnone (Bull. et Mém. de Soc. de thér., 30 décembre 1885, p. 213).

so. Tale odore così persistente , ne rende assai difficile l'amministrazione in pozione: Vigier, che dietro mia richiesta ha voluto studiare le migliori preparazioni farmaceutiche d'ipnone, ha proposto le due seguenti formole, cioè lo sciroppo e l'elixir.

Sciroppo.

Ipnone	goccie	1
Alcool a 90°	gmi.	1
Sciroppo di fiori d'arancio	»	6

Una cucchiaiata da caffè contiene 1 goccia.

Elixir.

Ipnone	goccie	1
Alcool a 60°	ana gmi.	3
Sciroppo di menta		

Una cucchiaiata da bocca rappresenta 1 goccia.

Costantino Paul formola un loc, di cui eccovene la composizione:

Ipnone	goccie	6
Glicerina.	gmi.	10
Loc	»	50

Petit ha fatto nella seguente maniera uno sciroppo d'ipnone:

Ipnone	goccie	15
Alcool a 90°	gmi.	20
Glicerina	»	25
Sciroppo semplice	»	55

Una cucchiaiata da zuppa di 20 grammi contiene 2 goccie.

Tutte queste preparazioni debbono essere abbandonate, malgrado i vantaggi che offrono, soprattutto a causa della grande quantità di eccipiente che si deve adoperare per la dissoluzione della dose d'ipnone necessaria a provocare il sonno.

Il solo modo d'amministrare comodamente l'ipnone è quello delle capsule , sia che lo si scioglie nell' olio come ha fatto Limousin ed Adrian, sia che s'impiega l' etere come si è fatto per le perle dette *di Clertan.* Queste capsule contengono 5 a 10 centigrammi d'ipnone.

Prima di studiare le applicazioni terapeutiche dell'aceto-fenone, dobbiamo descriverne le proprietà fisiologiche e tossi-

che. Alle nostre prime ricerche su quest'argomento son seguite quelle del Professor Grasset (di Montpellier), del D.r Laborde, di Mairet e Combemale, ed infine di Dubois e Bidot; quest'ultimo dedicherà la sua tesi inaugurale ad uno studio completo sull'ipnone. Sulla guida di queste ricerche possiamo oggi dare una descrizione degli effetti fisiologici e tossici dell'acetofenone (1).

Proprietà fisiologiche.

Le proprietà fisiologiche e tossiche variano secondo gli animali, sui quali lo si è sperimentato, e secondo il modo d'amministrazione, e voi vedete dalle esperienze che si fanno alla vostra presenza, i differenti sintomi che determina l'ipnone. Se s'iniettano sotto la pelle di una cavia 50 centigrammi di aceto-fenone, si produce dapprima uno stordimento ipnotico, che si trasforma in breve tempo in uno stato comatoso, nel quale l'animale finisce per soccombere dopo quattro a sei ore. All'autopsia si osservano numerose ecchimosi sotto-pleurali, il cuore è arrestato in diastole e le carni dell'animale esalano l'odore caratteristico dell'ipnone.

Allorchè si aumentano le dosi, gli effetti tossici non sono accresciuti, e ciò viene spiegato dal fatto, che nell'economia animale penetra una dose sempre limitata d'ipnone, a causa dell'azione irritante, ch'esso esplica in contatto dei tessuti, e della sua poca solubilità.

Il coniglio, al pari delle cavie, è sensibile all'azione dell'ipnone, però se ne possono iniettare due grammi sotto la pelle senza determinare la morte dell'animale. A questa dose si ha insensibilità nel punto dove si è praticata l'iniezione. La temperatura si abbassa da 39°,6 a 38°, l'urina ha l'odore dell'ipnone e dà precipitato coll'acido nitrico; quindi l'animale cade in una inerzia assoluta, ma dopo 24 ore circa si rimette perfettamente.

La insensibilità locale, prodotta dall'ipnone, è notevole principalmente, quando si sperimenta sulle rane, ed il punto dove si è praticata l'iniezione anche di poche goccie, diviene insen-

(1) Voir et comparer: Grasset, Sur l'hypnone ou acéto-phénone (Semaine médicale, 9 décembre 1885, p. 411, et Société de biologie, 19 décembre 1885). — Laborde, Note sur l'action toxique et physiologique de l'acéto-phénone ou phénylméthylacétone (Tribune médicale, 20 décembre 1885, n° 905, p. 603, et Soc. de biol., 19 décembre 1885).—Mairet et Combemale, Etude physiologique sur l'acéto-phénone (Comptes rendus Acad. des scienc., 28 décembre 1885, n° 26, p. 1506). — Dubois et Bidot, Soc. de biol., séance du 26 décembre 1885.

sibile e perde i riflessi. Scoverti nella rana i due nervi sciatici, si rivela che, mentre il nervo dell'arto iniettato ha perduta la sensibilità sotto lo stimolo della corrente elettrica, l'altro nervo la ha conservata perfettamente intatta.

Nel cane i sintomi sono variabili secondo il modo d'amministrazione del medicamento: allorquando s'impiega la via ipodermica, l'ipnone, anche alla dose di 3 grammi, non produce alcun effetto ipnotico, e questo fatto è stato ben verificato da Laborde, da Grasset e da noi.

Per la via dello stomaco, al contrario, si può produrre il sonno quante volte l'azione irritante del medicamento sulla mucosa gastrica non produce il vomito. Laborde ha fatto una miscela d'ipnone, di glicerina e d'acqua, che è bene tollerata dal cane e che produce, alla dose di 1 a 2 centimetri cubici d'ipnone, l'assopimento dell'animale. Noi abbiamo ottenuto il medesimo effetto colle capsule, che abbiamo amministrato ad un cane, e senza produrre sempre il sonno, si è ottenuto però uno stato d'assopimento ben sensibile colla dose di 20 centigrammi.

Questi fenomeni ipnotici sono molto più aumentati, secondo Grasset, quando s'amministra il medicamento per la via pulmonale mediante la iniezione intratracheale: in questo caso si ottiene un sonno profondo dell'animale, senza che questo subisca esito mortale. I risultati di maggiore intensità si hanno colle iniezioni intravenose, ma in questi casi l'animale muore sempre dopo l'iniezione.

Allorchè in un cane del peso di 17 chilogrammi s'inietta nelle vene 1 centimetro cubico d'ipnone, si ha nell'animale sonno profondo con russo, analgesia ed anestesia completa, e produconsi modificazioni nelle funzioni respiratorie e cardiache. Siffatte modificazioni sono principalmente rappresentate da una depressione considerevole della tensione sanguigna. La respirazione diviene interrotta ed irregolare. Dopo un certo tempo l'animale si sveglia e si rileva una incoordinazione nei suoi movimenti ed ebbrezza, ed infine soccombe dopo sei a dieci ore. All'autopsia si trovano emorragie apoplettiformi con infiltrazione sanguigna abbondante nei pulmoni, nel fegato e nei reni; la congestione renale è molto rilevante e permette il passaggio degli elementi del sangue nelle urine. Infine, per terminare quel che riguarda gli animali, aggiungiamo che Grasset, nelle scimmie, non avrebbe ottenuto alcun effetto ipnotico coll'acetofenone (*).

(*) Io, mosso dal fatto che l'ipnone determina nelle rane e nelle

Prima di passare alle ricerche sperimentali praticate sull'uomo, credo utile riassumere i differenti sintomi che abbiamo esposto. L'ipnone, secondo le esperienze suddette, sembra avere una triplice azione; agisce sugli elementi nervosi diminuendone la eccitabilità; abbassa la pressione sanguigna, ed infine a dose tossica modifica la composizione del sangue. A questa triplice azione deve l'ipnone le sue proprietà ipnotiche. Nella precedente conferenza vi ho detto che un rimedio, per essere annoverato nel gruppo degl'ipnotici, fa d'uopo che diminuisca la circolazione cerebrale e la eccitabilità degli elementi nervosi, ed il mio allie-

---

cavie fenomeni di paralisi con diminuzione progressiva dei movimenti riflessi, e che altre sostanze appartenenti al gruppo degl'ipnotici, quali il cloralio, la paraldeide e di recente l'uretano, hanno proprietà antagonista colla stricnina, ho voluto a tal riguardo intraprendere delle ricerche col fenilmetilacetone, il risultato delle quali è tale da dimostrare chiaramente, per adesso nelle rane, l'esistenza di antagonismo d'azione, se non reale certamente apparente, tra l' ipnone e la stricnina.

Ecco il procedimento adottato in queste prime ricerche. Ho sperimentato sempre su due rane di eguale grandezza : all'una ho praticato sul dorso l'iniezione di poche goccie d' ipnone, mentre all'altra non ho somministrato alcun medicamento. Quando la prima rana incominciava a presentare lo stato comatoso ed il torpore proprio dell'azione fisiologica dell' ipnone, ho iniettato sotto la pelle di una delle coscie in entrambe le rane una eguale quantità di solfato di stricnina. Ebbene la rana, cui non si è dato ipnone, è straordinariamente sensibile all'azione di quest'alcaloide e dopo 3 minuti dalla praticata iniezione è assalita da convulsioni tetaniche.

L'altra rana invece, non ha presentato mai il tetano stricnico, anche aumentando la quantità di stricnina e diminuendo quella dell'acetofenone.

Nei molteplici esperimenti fatti ho voluto anche variare il tempo dell' iniezione di stricnina, praticandola or nell' inizio del coma or qualche minuto dopo la iniezione dell' ipnone e quando l'azione fisiologica di questo non era ancora incominciata a manifestarsi. I risultati sono stati sempre identici, e solo qualche rara volta ho notato lievissime contrazioni fibrillari, in un degli arti posteriori che si producevan temporaneamente tutte le volte che si stimolava bruscamente la rana.

Io continuo adesso queste esperienze che essendomi mancato l'ipnone, dovetti interrompere. Per ora mi basta aver fatto notare la particolare azione di questo nuovo agente medicamentoso, della cui virtù ipnotica, tanto vantata, trovo negli esperimenti finora praticati sugli animali le mie buone ragioni di dubitare : infatti nei cani fin dosi di 7 grammi, amministrati per iniezioni ipodermiche son riuscite impotenti a provocare il sonno !! *G. Traversa*

vo, D.r Pineau in un suo recente lavoro ha insistito su questo fatto (1). L'ipnone tiene questa duplice azione, dunque può far parte benissimo del gruppo dei farmaci ipnotici propriamente detti.

L'acetofenone si elimina per i pulmoni e per le urine. Ed a quest'ultimo riguardo notiamo che, in un lavoro anteriore alla nostra comunicazione fatta all'Accademia delle scienze, Popof (di Varsavia) e Nencki (2) avevan sostenuto che l'ipnone si trasforma dentro l'organismo in acido carbonico ed in acido benzoico, e che si elimina per le urine allo stato d'ippurato.

Infine l'acetofenone ha proprietà tossiche, ma non bisogna esagerarle troppo. Negli animali, esso si è dato a dosi tossiche e non a dose terapica, ed i risultati ottenuti da Laborde colle iniezioni intravenose non possono assolutamente riferirsi a quel che succede, allorquando il medicamento viene somministrato per la via della bocca.

Quando s'introduce direttamente nel sangue un rimedio poco solubile ed irritante, le condizioni dell'esperimento vengono modificate, e succede per l'ipnone quel che si è ottenuto colle iniezioni intravenose di cloralio, altra volta proposte da Oré (da Bordeaux) per ottenere l'anestesia chirurgica e che si è dovuto abbandonare a causa dei danni, ch'esse presentavano. In seguito alle iniezioni intravenose di cloralio, si ha è vero l'anestesia, ma si apportano però ematuria ed ecchimosi sotto-pleurali.

Per altro noi, come si è visto, non abbiamo giammai verificato nell'uomo, tranne il sonno, accidenti prodotti dall'ipnone; ugualmente quando abbiamo prolungate le dosi per mesi interi, non abbiamo osservato alcuno degli effetti di denutrizione, che sono stati constatati da Mairet e Combemale negli animali, da loro sottoposti all'esperienza; però noi non abbiamo oltrepassato la dose di 50 centigrammi. A por termine a ciò che riguarda l'azione tossica, avverto che la maggiore o minore purezza dell'ipnone sembra esercitare una influenza predominante sulla produzione di fenomeni nocivi. Le esperienze fatte nel laboratorio di fisiologia della Facoltà, permetteranno di risolvere siffatta quistione.

Ecco quel che succede nell'uomo sano, dopo la somministrazione di 20 centigrammi d'ipnone dati sotto forma di capsule.

---

(1) Pineau, Du sommeil et des médicaments hypnotiques proprement dits (Thèse de Paris, 1885.)

(2) Nencki, Oxydation de l'acéto-phénone dans l'économie animale (in Journ. f. praktische chemie, t. XVIII, p. 288).

Allorquando queste son fatte con l'etere, al momento della rottura della capsula nello stomaco, si prova una sensazione di calore, e si producono eruttazioni aventi l'odore penetrante dell'acetofenone; questi sintomi sono appena accusati dall'infermo, se le capsule contengono una miscela d'olio e d'ipnone. Poscia, dopo un tempo che può variare da venti minuti a tre quarti d'ora ed anche ad un'ora, gli occhi si chiudono ed il sonno avviene. Questo sonno d'ordinario è calmo e molto profondo; il risveglio è generalmente facile, senza manifestazione di nausea e d'inappetenza, siccome spesso succede per il cloralio o la paraldeide. In altri casi al contrario, si prova cefalalgia, pesantezza di testa, dolore sulle arcate sopraccigliari, precisamente come succede quando si provoca con un medicamento il sonno. Non abbiamo osservata alcun'altra modificazione nell'organismo: la mancanza d'un reagente chimico non ci ha permesso di potere riconoscere nell'urina la presenza dell'acetofenone. Il sangue, all'esame spettroscopico, non presenta alterazione alcuna; la respirazione e la circolazione han luogo come allo stato normale. Inoltre in alcuni casi abbiamo osservato un aumento notevole dell'appetito, secondo il nostro parere, dovuto all'azione irritante locale, che l'ipnone esercita sulla mucosa gastrica.

Gli effetti ipnotici sono ben lungi dall'esser costanti, e sonvi individui assolutamente ribelli a questo medicamento, che sembra favorire anzichè determinare il sonno, poichè con dosi terapiche di 20 a 40 centigrammi, non riesce nè analgesico nè anestetico. Inoltre nello studio dell'ipnone è importante notare, che la sua azione ipnotica aumenta notevolmente gli effetti anestesici del cloroformio; le esperienze di Dubois e di Bidot sono a questo riguardo abbastanza dimostrative.

Questi sperimentatori hanno mostrato come, facendo inalare ad un cane un miscuglio di cloroformio al 4 per 100, non si produce anestesia; ma se prima si è avuta cura di iniettare sotto la cute 1 centimetro cubico d'ipnone, si hanno allora effetti anestesici molto profondi, come se si avesse adoperato un miscuglio di cloroformio al 12 per 100; ed allorquando l'animale incomincia a svegliarsi, se si amministra di nuovo 1 centimetro cubico d'ipnone, esso ritorna a dormire. Secondo Dubois e Bidot, l'ipnone in simili casi si mostrerebbe superiore alla morfina. Nuove ricerche saranno eseguite da questi sperimentatori allo scopo di studiare se si potesse determinare l'anestesia, facendo inalare una miscela di vapori di cloroformio e d'ipnone. Lo stesso succede con il cloralio, di cui l'acetofenone aumenta in notevoli proporzioni l'azione ipnotica ed anestesica.

Riguardo alle applicazioni terapeutiche, l'ipnone deve prescriversi quasi esclusivamente nella cura dell'insonnio: però questo è un sintoma d'origine complessa, e bisogna quindi distinguere quali sono i casi, in cui l'ipnone possa adoperarsi.

Applicazioni terapeutiche.

L'ipnone avendo proprietà analgesica molto debole, non sembra avere alcuna azione contro l'insonnio prodotto da persistenza di dolori; in tali circostanze esso si mostra molto inferiore al cloralio. Avviene lo stesso, quando la mancanza del sonno è dovuta a colpi di tosse persistente, come nei tisici per esempio, nei quali abbiamo ottenuto poco o niuno effetto. Infine, quando l'insonnio è prodotto da stati febbrili, l'ipnone esercita poc'azione e deve cedere il posto al cloralio ed alla paraldeide. Invece riesce di grande utilità nell'insonnio così detto nervoso o provocato da eccitamento cerebrale o da alcoolismo: in questi casi esso è uguale ed anche superiore agli altri ipnotici, e le osservazioni di Huchard e di Labbé confermano pienamente quel che noi abbiamo notato. In questi casi l'ipnone, alla dose di 20 a 40 centigrammi, apporta un sonno calmo, senza fantasmi, ch'è seguito da un risveglio poco penoso e privo di quello stato di nausea che suole riscontrarsi così spesso in seguito all'uso del cloralio e della paraldeide. Bisogna però, perchè l'ipnone produca gli effetti ipnotici, che l'ammalato non sia stato sottoposto per lungo tempo alle preparazioni di morfina, nel quale caso dà risultati negativi come la maggior parte degli altri rimedii ipnotici.

Esso è stato amministrato per la bocca e d'ordinario allo stato di capsule; la dose adoperata non ha giammai oltrepassati i 50 centigrammi. Nel decorso dell'azione ipnotica, noi come già si è detto, non abbiamo mai osservato alcun altro fenomeno fisiologico o tossico, anche prolungandone le dosi per parecchi mesi.

L'assuefazione ci è sembrata essere debole, quindi non siamo stati obbligati ad aumentare le dosi per ottenere i medesimi effetti.

È mestieri amministrarlo a dosi massime, poichè frazionandone le dosi, gli effetti ipnotici mancano; ciò è successo al D.[r] Huchard nel principio delle sue esperienze terapiche. Bisogna ancora che lo si amministri nel momento in cui l'ammalato deve dormire, e nel maggior numero delle nostre osservazioni, il sonno avviene dopo un intervallo che oscilla tra mezz'ora ed un'ora e mezzo.

Noi abbiamo fatto taluni tentativi sull'uso ipodermico dell'ipnone; ciò si praticava nei casi di nevralgie sciatiche ribelli, nelle

quali l'azione irritante locale del medicamento non doveva recar timore, poichè essa si sarebbe sostituita agli effetti che si ottengono con il metodo di Luton. Alla dose di 10 centigrammi, gli effetti ipnotici ed analgesici sono stati del tutto negativi ed abbiamo provocata un'irritazione locale assai viva; sicchè un tal modo di amministrazione deve essere assolutamente abbandonato.

I casi in cui l'ipnone non produce alcun effetto ipnotico sono molto numerosi, ed in questi medesimi ammalati, elevando le dosi, l'azione ipnotica non si produce. Ciò è avvenuto a Filehne (d'Erlangen), il quale dietro nostra richiesta, aveva voluto studiare gli effetti di questo nuovo ipnotico; egli anche impiegandolo alla dose di 1 centimetro cubico, non ebbe alcun risultato. Noi non possediamo la spiegazione fisiologica di questo fatto, che senza dubbio potrebbe mettersi in dipendenza colle diverse cause dell'insonnio, secondo le quali l'ipnone dà risultati or negativi, or affermativi.

Comunque sia, tale irregolarità di azione riesce tanto più raramente, che se si esperimenta nelle identiche condizioni e si adopera l'ipnone esclusivamente nei casi d'insonnio nervoso o provocato da una eccitazione viva del cervello, si otterranno, nell'immensa maggioranza dei casi, buoni risultati e scevri d'alcun inconveniente colle dosi di 20 a 40 centigrammi.

Quest'opinione non è stata accettata da tutti gli sperimentatori, ed in un interessante lavoro Mairet e Combemale hanno negato al medicamento ogni proprietà ipnotica (1). Inoltre questi dottori, dopo ricerche sperimentali abbastanza numerose sono arrivati alle conclusioni da me precedentemente formulate; essi riconoscono che l'ipnone diminuisce la circolazione cerebrale ed agisce sugli elementi nervosi, però hanno solo eccezionalmente ottenuto il sonno nelle applicazioni terapiche, che da loro sono state fatte.

Queste differenze nei risultati terapeutici possono, secondo me, trovare la loro spiegazione nel fatto, che Mairet e Combemale hanno somministrato questo medicamento quasi esclusivamente a dementi incapaci di dormire, laddove noi non lo abbiamo invece adoperato giammai in simili circostanze; io credo dunque di potere mantenere la mia opinione e di consi-

---

(1) Mairet et Combemale, Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique de l'acéto-phénone (hypnone), Montpellier médical, février 1886, t. VI, nº 2, p. 117.

derare le conclusioni di Mairet e Combemale come molto assolute.

Pertanto siamo d'avviso che l'ipnone deve ormai prendere posto nella terapeutica a lato del cloralio e della paraldeide, avendo però un grado inferiore al cloralio, perchè esso non possiede proprietà analgesiche, ma un grado quasi uguale alla paraldeide, poichè questa dotata di poca virtù analgesica, provoca il sonno meglio che l'ipnone, il quale lo favorisce solamente.

Noi siamo convinti, che le differenti esperienze cliniche e fisiologiche, in questo momento intraprese con questo nuovo medicamento, verranno a confermare tale primo apprezzamento.

Vi ho fatta così la storia di un medicamento, ricavato dalla serie aromatica, la quale ha già fornito alla terapia sì gran numero di sostanze medicamentose; e siamo persuasi che, continuando lo studio di siffatta serie in rapporto della sua costituzione chimica, troveremo ancora altre sostanze utili all'arte del guarire.

Riassumendo quanto vi ho detto sull'ipnone, posso dare le seguenti conclusioni:

1.° L'ipnone è un acetone misto della serie aromatica;

2.° Quest'acetone è tossico; ed il suo potere tossico sembra che stesse in dipendenza colla sua maggiore o minore purezza.

3.° L'ipnone, a dose tossica, produce negli animali sonno, analgesia ed anestesia, diminuisce la eccitabilità degli elementi nervosi, abbassa considerevolmente la pressione sanguigna, modifica la respirazione ed altera la composizione del sangue.

4.° Alla dose di 20 a 40 centigrammi l'ipnone non produce nell'uomo altro fenomeno fisiologico apprezzabile che il sonno; è un ipnotico che combatte soprattutto l'insonnio nervoso o quello prodotto da alcoolismo o da lavori intellettuali molto prolungati.

Passo subito allo studio dell'uretano.

Uretano. L'uretano, come vedete, si presenta sotto la forma di cristalli bianchi, trasparenti, di un sapore simile a quello del salnitro, solubili nell'acqua, nell'alcool e nell'etere. La sua composizione chimica è molto complicata; infatti è considerato come un carbamato d'etile; l'acido carbamico è un acido ipotetico che non si è ancora isolato e che si ravvicina all'urea, donde il nome di uretano dato a questo carbamato d'etile, la cui formola è $C^3 H^7 Az O^2$.

L'uretano è stato introdotto nella terapeutica da Schmie-

deberg (da Strasburgo) (1), e studiato soprattutto in Germania da Yon Jasksch (di Vienna) e da Riegel (da Giessen); in Francia è stato sperimentato da Huchard e da Eloy.

Esso pare essere poco tossico, e ad un coniglio per esempio, se ne possono dare fino a tre grammi senza produrre altro effetto che un torpore generale. Nell'uomo bisogna adoperarne 3 a 4 grammi per ottenere effetti ipnotici.

Grazie alla solubilità, l'amministrazione ne è molto facile. Potrete dunque prescrivere, come ha fatto Huchard, la seguente formola:

Uretano	gmi.	3 a 4
Acqua distillata	»	40
Sciroppo di fiori d'arancio.	»	20

Tale pozione l'infermo prenderà in una sola volta:

Ovvero potete adoperare questa soluzione:

Uretano	gmi.	20
Acqua	»	100

Ciascuna cucchiaiata da caffè di questa soluzione contiene 1 grammo d'uretano.

In quattordici infermi, ai quali Huchard avea somministrato l'uretano, si ottenne quasi sempre il sonno colle dosi di 3 a 4 grammi, specialmente nei tubercolotici.

Io nelle esperienze fatte all'ospedale, ho ottenuto con questo rimedio buoni risultati, ma meno costanti di quelli avuti da Huchard, ed in tre casi, in luogo del sonno, ho provocato una grande agitazione.

L'uretano, non essendo affatto tossico, può essere impiegato senza inconvenienti nei fanciulli; ed Huchard ha ottenuto in un fanciullo di due mesi, il sonno con la dose di 20 centigrammi.

Sebbene ignoriamo l'azione fisiologica di questo carbamato d'etile, possiamo affermare ch'esso è un ipnotico, ma al contra-

---

(1) Schmiedeberg, Soc. de méd. de Strasbourg, séance du 27 janvier 1886.—Von Jacksch, Urethan ein neues hypnoticum (Wiener Mediz. Blaetteer, 1885, p. 33 et 34). — Riegel, Travail de S. Sticker (Deutsch Med. Wochenschrift, 1885, nº 48, p. 824. — Grasset, De l'uréthane (Semaine médicale, 1885, p. 134. — Huchard, Action hypnotique de l'uréthane (Bull. de thér., t. CX, 15 février 1886, p. 103).

rio, non è analgesico; sicchè quando lo si amministra nell'insonnio provocato dal dolore, riesce completamente inefficace (*).

(*) L'uretano si ottiene facendo agire l'ammoniaca sul carbamato di etile in una bottiglia chiusa. Dopo alcuni giorni si evapora sul vuoto al di sopra dell'acido solforico e l'uretano resta nella capsula. Si può ancora ottenere dall' unione del cloruro di cianogeno sull' alcool in tubo ben otturato.

Molto recentemente il Prof. Coze ha pubblicato intorno a questo farmaco i risultati delle sue ricerche, i quali in un coi risultati ottenuti da altri possono riassumersi nel modo seguente:

I. *Azione locale.* — Le iniezioni ipodermiche e intraperitoneali del farmaco nelle rane, nei conigli, nelle cavie e nei cani non producono alcun fenomeno locale irritativo o infiammatorio. Le ingestioni di 4, 5, 7 grammi di uretano nei conigli non producono alcun fenomeno locale: ciò conferma le osservazioni del Riegel, il quale ha constatato la massima tolleranza da parte dell'apparecchio digerente anche per le grandi dosi di uretano. Egli infatti solo una volta ha notato il vomito tre ore dopo l' ingestione di questa sostanza in persona di un individuo leucemico, che mostrava assoluta intollerabilità anche per l'arsenico, per il ferro, per la morfina e per altri rimedii. Però è riuscita dannosa l' iniezione tracheale di 3 grammi di uretano fatta in un caso per errore.

II. *Azione sul sistema nervoso e sui muscoli* — Iniettando il rimedio sotto la cute o nel peritoneo degli animali anzidetti in dosi proporzionali alla grandezza dell' animale, in tutti è sopraggiunto dopo un brevissimo periodo di eccitazione, il sonno, la risoluzione muscolare, l'anestesia generale ed un ritorno lento allo stato normale senza altro disturbo, tranne uua certa depressione del sistema nervoso.

III. *Azione sulla circolazione e sul sangue.* — In principio sì nelle rane che negli animali a sangue caldo, si ha aumento dei battiti e quindi dopo pochi minuti rallentamento al di sotto del normale. La pressione sanguigna, studiata nei cani aumenta in principio indi ritorna al normale. In tutti gli animali si osserva a principio una circolazione più attiva; allorchè sopraggiunge il sonno, la circolazione diminuisce, le orecchie negli animali a sangue caldo s' impallidiscono e si raffreddano.

L' esame del sangue, riguardo ai gas, mostra che i globuli rossi contengono più ossigeno che non allo stato normale, e la capacità respiratoria del sangue è aumentata.

Anche l' emoglobina con l'emocromometro di Malassez, si presenta accresciuta sotto l' influenza dell'uretano.

In seguito a questi risultati, Il Coze si domanda se l'azione deprimente del rimedio non dipenda per avventura anche dal fatto che il sangue ritiene più ossigeno e ne cede meno al sistema nervoso.

Secondo gli esperimenti fatti sui conigli da Schmiedeberg, la

Riguardo all'opeina, dessa provviene dal luppolo, che ha già fornito alla terapeutica la lupolina, altre volte molto vantata come sedativo degli organi genitali. Trovansi in commercio

Opeina.

---

pressione sanguigna si abbasserebbe dietro forti dosi di uretano. Il Riegel invece ha notato sugli ammalati, che prendevano quattro grammi di uretano in una volta, aumento progressivo della tensione del polso con discreta diminuzione della sua frequenza; tale frequenza diminuiva gradatamente in poche ore, e gradatamente ridiveniva normale, quando cessava l'azione ipnotica dell'uretano.

IV. *Azione sulla respirazione.* — Il rallentamento della respirazione è molto evidente: dopo il breve stadio di eccitamento, esso costituisce, per dir così, il primo sintoma apprezzabile dell'azione dell'uretano. Nei conigli e nelle cavie discende sino a meno della metà del numero che si ha nello stato normale.

La respirazione è forse anche un po' meno profonda dello stato normale e più addominale, ed è interrotta a quando a quando da un'inspirazione toracica profonda.

Colle dosi di quattro grammi, presi in unica volta, la respirazione secondo Riegel, diviene nell'uomo più frequente, ma ancora più profonda; nei conigli poi le forti dosi la renderebbero secondo Schmiedeberg, frequente e superficiale.

V. *Azione sulla temperatura.* — Nel colmo dell'azione del rimedio la temperatura si abbassa sempre di alcuni decimi ed anche di un grado. Dosi esagerate hanno prodotto temperature di collasso.

VI. *Azione sulle secrezioni e sulla nutrizione.* — Le secrezioni salivari e lagrimali sono aumentate ed in principio anche le urine. Nel cane e nel coniglio si è notato un po' di diarrea. La nutrizione non pare alterata.

Mancando intanto ancora il reattivo proprio dell'uretano, la questione dell'eliminazione del rimedio non può dirsi ancora risoluta. Il Prof. Coze crede che l'uretano possa in parte decomporsi producendo dell'ammoniaca che si eliminerebbe per le vie respiratorie.

Altri sperimentatori, fra cui Riegel, hanno riscontrato un aumento della secrezione dell'urina, la quale può arrivare al doppio della sua quantità normale nelle 24 ore; però il suo peso specifico diminuisce quasi della metà. Tale aumento lungi di essere costante, si è verificato soltanto nella quarta parte degl'infermi sottoposti all'uso del rimedio.

VII. *Proprietà notevoli dell'uretano come antagonista delle convulsioni stricniche.* — Il Coze finalmente mosso dagli effetti ipnotici e risolutivi sui muscoli prodotti dal rimedio, l'ha voluto esperimentare in animali sottoposti all'azione tetanizzante della stricnina. Tutti gli animali in esperimento, appena si produceva il tetano, ricevevano una somministrazione di uretano e il tetano si arrestava dopo qualche minuto. I risultati sono stati identici, sì negli animali a sangue cal-

due specie di opeina, la cristallizzata che ci viene dall'America e la bruna, che si fabbrica in Francia.

Opeina bianca cristallizzata.

La prima sarebbe un alcaloide ricavato dalle foglie e dall'insieme della pianta del luppolo, e le si è dato il nome di *opeina* dalla parola inglese *hops*, che serve a denominare il luppolo. La sua scoperta si deve a Williamson ed a Springmuehl. Essa verrebbe estratta soltanto dal luppolo selvatico d'America che ne conterrebbe circa gmi. 0,15 per 100, laddove i luppoli inglesi e tedeschi ne conterrebbero appena gmi. 0,05 per 100. Secondo Williamson, il processo d'estrazione ne sarebbe costosissimo, poichè 1000 a 2000 libbre di luppolo darebbero appena una libbra di opeina cristallizzata.

Questa, che va conosciuta col nome di *opeina di Williamson*, si trova oggi nel mercato inglese e particolarmente presso la casa intitolata *Concentrated produce Company*, che si considera quale rappresentante di Williamson e possiede essa sola il

---

do, che nelle rane. Di più l'A. avrebbe dimostrato che la somministrazione di una miscela di stricnina e di uretano, iniettata ipodermicamente, non produce alcun fenomeno tetanico e dà invece fenomeni di risoluzione muscolare. Tutti gli animali a cui si somministrava l'uretano dopo la stricnina sono guariti, laddove quelli di controllo sono in 24 ore soccombuti al tetano stricnico.

Ecco una delle esperienze eseguite sui cani. S'iniettano in un cane di 10 Kgmi. sotto la cute 5 milligrammi di stricnina: tre quarti d'ora dopo l'animale cade irrigidito sul lato destro; l'A. pratica immediatamente una iniezione di 5 gmi. d'uretano. Cinque minuti dopo, la respirazione acceleratissima dapprima si fa regolare e meno rapida, scorsi altri quindici minuti essa scende a 48 e la risoluzione muscolare è completa. Dopo 20 minuti il cane si alza a fatica, cammina con difficoltà, la volontà sembra impotente a guidarlo, si riconduce quindi al canile e la dimane esso è ristabilito e mangia.

Da tutto ciò il Prof. Coze conchiude:

1.° Che l'uretano ha un'azione ipnotica evidente, determina la risoluzione muscolare e ad alta dose l'anestesia.

2.° Che esso rallenta il polso e la respirazione ed abbassa la temperatura.

3.° Che la sua azione locale poco irritante permette di somministrarlo per iniezioni ipodermiche.

4.° Che esso non sembra alterare nè gli umori nè la nutrizione.

5.° Che esso è l'antagonista funzionale della stricnina.

6.° Che fa d'uopo sperimentarlo nell'uomo nei casi di convulsione in genere, e nel tetano in particolare. *G. Traversa*

processo d'estrazione di questa opeina, che io ho presentato all'Accademia di medicina nella seduta del 26 gennaio (1).

Sua identità colla morfina.

Questa polvere bianca ha un forte odore di luppolo, e sottoposta all'esame chimico, possiede tutte le reazioni degli alcaloidi; ma paragonando le reazioni dell'opeina con quelle d'una soluzione di morfina, si vede una completa identità fra questi due corpi. Petit avea per il primo segnalato siffatt' analogia; poscia in compagnia di Bardet, capo del mio laboratorio, ho constatato con l'opeina bianca cristallizzata tutte le reazioni della morfina; riproduco alla vostra presenza la maggior parte delle reazioni, che abbiamo ottenuto con una soluzione cloridrica d'opeina.

Coll' acido nitrico si ottiene una colorazione arancio molto intensa, che passa lentamente al giallo-chiaro; col percloruro di ferro la soluzione d'opeina si colora in bleu-verdastro; infine quando la si mette in contatto col iodato di sodio, il sale è scomposto ed il iodo colora l'amido: queste, come voi sapete, sono le reazioni della morfina. Ma havvi dippiù; se si esamina il potere rotatore dell'opeina, si osserva la medesima deviazione a sinistra, al pari della morfina; in ultimo, piazzando una goccia d'una soluzione d'opeina su una piastrina di vetro accanto d'una goccia di soluzione di morfina, si constata coll'esame microscopico dopo l'evaporazione, l'identità di cristallizzazione dei due prodotti.

Rimane l'odore caratteristico del luppolo, che non appartiene in nessun modo all'opeina, perchè alla stessa basta aggiungere dell'acido cloridrico e precipitare in seguito coll'ammoniaca, per ottenere allora una polvere bianca del tutto identica all'opeina, ma questa volta privata dell'odore di luppolo.

Riassumendo, l'identità, come vedete, tra la morfina e l'opeina è completa, e nella comunicazione fatta all'Accademia di medicina ho sostenuto, che da questa prova si deducevano tre ipotesi: cioè o il luppolo selvaggio d'America contiene morfina, o l'opeina ha le medesime reazioni di questa, ovvero finalmente sotto il nome d'*opeina* ci si vende morfina aromatizzata con luppolo, ed aggiungevo che quest'ultima ipotesi era la più verosimile.

Io non insisterò a discutere lungamente queste tre ipotesi; sebbene esistano nel regno vegetale piante molto differenti, che pur contengono alcaloidi identici, come la caffeina per esem-

---

(1) Dujardin-Beaumetz, Sur l'hopéine blanche cristallisée (Bull. de l'Acad. de méd., séance du 26 janvier 1886. t. XV, 2. série, p. 156).

pio, che troviamo nel the, nel mate, nella cola, nella guarana ecc., tuttavia bisogna riconoscere in ciò un fatto eccezionale, e sarebbe ben strano di trovare in due famiglie così diverse, quali quelle delle Ulmacee e delle Papaveracee, un prodotto identico, la morfina. Ma ammettendo anche che fossero verosimili le due prime ipotesi, si domanda perchè si deve adoperare allora l'opeina in luogo della morfina, costando quella dieci volte più di questa; giacchè i droghieri inglesi vendono l'opeina bianca cristallizzata al prezzo di 4 a 5 lire il grammo, mentre un grammo di morfina vale da 40 a 50 centesimi?

Sicchè dal punto di vista chimico, l'ipotesi che sembra imporsi è, che per una speculazione commerciale, che non saprei biasimare abbastanza, si vende sotto il nome d'*opeina* la morfina. Esaminiamo adesso se i lavori dei medici e dei fisiologisti, che si sono dell'opeina cristallizzata occupati, danno ragione a questa maniera di vedere.

Azione fisiologica.

Noi possediamo dal lato sperimentale, due lavori importanti sull'opeina: l'uno è dovuto a Roberts (di New-York), l'altro a Smith. Questi sperimentatori si sono serviti dell'opeina di Williamson, cioè dell'opeina bianca cristallizzata; eccovi i risultati ai quali son pervenuti (1).

Essi hanno ottenuto con dosi medie di 25 milligrammi il sonno ed hanno notato, che con una dose di 4 a 5 centigrammi sopravvenivano fenomeni d'intossicazione caratterizzati da vomiti, nausee e restringimento della pupilla (*).

(*) Ecco le notizie forniteci da Smith e Roberts sull'azione fisiologica dell'opeina.

Lo Smith ha in primo luogo studiato sugli animali l'azione tossica dell'opeina, ed ha visto che dando questa sostanza in dose capace di produrre la morte degli animali, essi perivano in uno stato di sopore senza aver mostrato alcun sintoma convulsivo, nè contratture, nè convulsioni cloniche: in altri termini l'opeina produce effetti narcotici, senza qualsiasi fenomeno d'eccitamento.

In seguito Smith ha sperimentato la sostanza su di se stesso e su di un certo numero d'individui di ogni età. Ha veduto che nei bambini al di sotto dei cinque anni l'azione narcotica si manifesta con una dose di un milligrammo, dose insufficiente per un adulto. Egli stesso ingoiando a digiuno 5 milligrammi di opeina ha provato i sintomi seguenti: leggiera dilatazione della pupilla come primo fe-

(1) Roberts, Ueber hopein (Deutsche Medizin Zeitung, n° 80, p. 878). — Smith, Vorsuche üeber die Wirkung des narkortischen Prinzips des Hopfens (Hopein), Ibid., n° 60, p. 685, 1885.

Riferendosi ai risultati sperimentali e clinici ottenuti da Roberts e Smith, si vede che passa poca differenza tra l'azione della morfina e quella dell'opeina.

---

nomeno; dopo otto minuti un senso di calore; dopo 20 minuti gran voglia di dormire possibile però ad esser dominata. Abbandonandosi a questa voglia in un altro esperimento ha dormito per due ore un sonno calmo e confortante, senza alcuna spiacevole sensazione allo svegliarsi. Una dose di 5 milligrammi somministrata a bambini al di sotto dei 4 anni ha prodotto dilatazione della pupilla, seguita bentosto da miosi e da elevazione della temperatura interna; indi i bambini si addormentarono profondamente e alle volte già dieci minuti dopo l'ingestione del medicamento. Inoltre il polso dapprima un po' accelerato, in seguito rallentavasi.

Nei numerosi sperimenti fatti sugli adulti con dosi varianti tra i 6 e 9 milligmi. si sono riprodotti i medesimi fenomeni ma con intensità alquanto maggiore. Le dosi di 1-3 centigrammi non hanno determinato negli adulti che effetti puramente meccanici. In un esperimento su sè medesimo, ingoiando 2 centigmi. di opeina notò: elevazione della temperatura del corpo, acceleramento e poi rallentamento del polso, sensazione generale di benessere, dopo 6 minuti assopimento, sonno calmo per 5-6 ore, nessuna stitichezza. Valga lo stesso per una dose di 2 $^1/_2$ centigrammi, ma dopo 3 centigmi. l'A. svegliandosi provò leggerissimi disturbi delle funzioni digestive; ed in una donna, la quale per vincere un'insonnia ribelle prendeva ogni giorno 2 $^1/_2$ centigmi. di opeina, si manifestò una stitichezza che richiese l'uso dell'aloe. Per 15 giorni di cura la stessa dose di 2 $^1/_2$ centigmi. continuò ad essere sufficiente per procurare un sonno riparatore di 12 ore, ma appena sospeso il rimedio, l'insonnia riapparve. Alle volte la dose di 3 centigmi. ha determinato vomito nelle donne, non già negli uomini, e qualche volta un leggiero mal di capo, di cui allo svegliarsi non rimaneva tracce.

Le dosi di 3 $^1/_2$ a 4 centigrammi hanno prodotto nausee, un po' di stordimento, dopo è sopraggiunto un sonno profondo, allo svegliarsi dal quale l'individuo accusò pesantezza del capo e stordimento, una volta anche nausea; con queste dosi il rallentamento del polso e la miosi erano fenomeni ordinarii. L'opeina fino a tali dosi presenta sulla morfina il vantaggio di non produrre prurito cutaneo, non stitichezza durevole, non susurro alle orecchie, ma più facilmente della morfina dà nausea. Anche le funzioni digestive sono meno disturbate dall'opeina che dalla morfina; mentre l'opeina a piccole dosi eccita l'appetito come tutte le preparazioni di luppolo.

Alla dose di 5 centgmi. l'opeina ha prodotto sintomi di un avvelenamento acuto, mancano notizie particolareggiate. La dose tossica dell'opeina sarebbe poco più di 10 centigrammi per gli adulti e 6 centigmi. per i fanciulli; aggiunge però che gl'individui abituati a

Risulta quindi che fino a nuove ricerche e fino a che Villiamson ci farà conoscere i caratteri essenziali che permettono di distinguere l'opeina dalla morfina, noi dobbiamo tener presente che Smith e Roberts hanno semplicemente adoperato nell'uomo e negli animali una morfina più o meno pura.

Opeina bruna.

Resta adesso la quistione dell'opeina bruna. Essa è stata fabbricata esclusivamente in Francia e particolarmente da Billaut; è una sostanza bruna, pulverulenta, di odore simile alla birra, che si è ottenuta trattando la luppolina con l'etere di petrolio contenente una certa quantità d'olio impuro. Questo corpo non sembra contenere alcaloide, è quasi completamente formato da sostanza resinosa; così io proposi di attribuirle il nome di *opeina*. Questa si discioglie difficilmente nell'acqua, ma è molto solubile nell'alcool. Aggiungo che dopo la comunicazione orale di Billaut, perfezionando il processo di estrazione di questa opeina, egli avrebbe ottenuto un corpo cristallizzato ma assolutamente neutro, del quale io mi propongo studiare l'azione fisiologica. Quest'opeina bruna è servita alle esperienze fisiologiche e terapeutiche di Eloy e di Huchard (1).

Eloy ha adoperato una soluzione d'opeina fatta in una miscela di due parti d'alcool a 90 gradi e di tre parti d'acqua. Allorquando s'inietta 1 milligrammo d'opeina sotto la pelle delle

---

prendere alte dosi di altri narcotici, tollerano a quanto pare, anche le dosi più forti di opeina.

Il Roberts in sostanza conferma ciò che è riferito dallo Smith circa l'azione narcotica dell'opeina; i suoi sperimenti sono scarsi, non avendo potuto procurarsi dal Williamson che 5 grammi di sostanza. Egli crede che sia troppo piccola la dose ritenuta mortale dallo Smith, dicendo che per uccidere un animale il quale pesi da 5-10 chilogrammi vi bisognano 10 centigrammi di droga, e questa dose perciò pare, secondo lui, insufficiente ad uccidere un uomo; crede pure che a vincere un'insonnia anche ribelle bastino 2 $1/2$ centigrammi di opeina, senza produrre i fenomeni più o meno dispiacevoli determinati dall'uso della maggior parte degli altri narcotici. Consiglia di far prendere l'opeina nella birra condensata oppure nel vino generoso per mascherarne l'estrema amarezza. In quanto all'azione antifermentescibile dell'opeina, il Roberts ricorda con quale facilità si conservano le birre forti, ricche di principii contenuti nel luppolo (anche se vengano tenute in un recipiente sturato), come sono le birre inglesi, attribuendo all'opeina la proprietà di preservarle dalla fermentazione acida.

G. Traversa

(1) Eloy, De l'hopéine, ses propriétés hypnotiques et son emploi clinique (Union médicale, 1886).

cavie, si osserva dapprincipio un periodo d'eccitazione, poi un periodo di torpore con debolezza reale degli arti.

Non esiste alcun disturbo pupillare; il coniglio sembra resistere più che la cavia all'azione dell'opeina bruna, e bisogna raggiungere dosi di 5 milligrammi e mezzo per osservare il torpore muscolare; così Eloy conclude coll'attribuirle debole potere tossico.

Huchard l'ha amministrata ad un gran numero d'infermi, ottenendo dodici volte su quindici, alla dose di 2 centigrammi, un sonno calmo e placido. Questo sonno sarebbe privo di sogni e di incubi, ed al risveglio non si constaterebbe nè cefalalgia nè pesantezza di testa; giammai Huchard ha notato le allucinazioni e le modificàzioni pupillari, già riscontrate da Williamson.

Come si vede, quest'opeina sembra possedere reali proprietà ipnotiche, che a mio avviso, bisogna ravvicinare alle proprietà sedative, che si eran altre volte attribuite alla luppolina; e probabilmente evvi grande analogia d'azione tra quest'opeina bruna e la luppolina. Malauguratamente l'opeina è di composizione chimica molto variabile, ed oggi è difficile, malgrado i lavori di Eloy e di Huchard, esser sicuri sul valore reale di questo prodotto.

Queste sono le considerazioni, che volevo esporvi sui nuovi rimedii ipnotici; dedicherò la conferenza ventura allo studio dei nuovi analgesici.

LEZIONE QUINDICESIMA

SUI NUOVI ANALGESICI

Signori,

Analgesici. Nell' ultima lezione mi sono occupato dei medicamenti che producono il sonno, dei nuovi ipnotici; oggi mi propongo intrattenervi sugli analgesici, cioè sulle sostanze medicamentose che operano più specialmente sul dolore (ἄν privativa e ἄλγος). Insisterò soprattutto in questa lezione sui nuovi analgesici, cioè sulle aconitine, sulla napellina, sul gelsemium e la gelsamina, sulla *piscidia erythrina* e finalmente sugli anestesici locali, come le iniezioni sottocutanee di cloroformio e le polverizzazioni di cloruro di metile.

Morfina. Il tipo dei medicamenti analgesici è rappresentato dalla morfina, e se l'oppio ed i suoi derivati si considerano come ipnotici, gli è perchè essi inducono la calma, facendo sparire tutte le manifestazioni dolorose. Non voglio qui esporvi tutto quel che si riferisce alle iniezioni di morfina; me ne sono occupato più volte nelle mie Lezioni di Clinica Terapeutica, quindi non vi tornerò sopra. Voglio dirvi però, ch'io più m'invecchio nell'esercizio professionale e più mi fo riservato nell'uso della morfina; giacchè malgrado le meravigliose proprietà di questa sostanza, di gran lunga il più attivo dei rimedii analgesici, non vi ricorro se non in casi eccezionali.

Infatti la superiorità della morfina costituisce uno dei suoi più serii inconvenienti. Mi spiego: quando un infermo ha preso una volta la morfina, tutti gli altri analgesici gli sembreranno ormai inefficaci, ed egli chiederà sempre allo stesso medicamento il sollievo già da esso avuto; e quando i dolori saranno completamente scomparsi, l' abitudine alla morfina sarà tale ch'egli non potrà liberarsene. È questa la storia di quasi tutti i morfiomani; sulle prime si ricorre alla morfina per una nevralgia, anche benigna; poi a grado a grado l'infermo si abitua al veleno, e una volta su questa via, gli riuscirà ben difficile opporsi a questa nuova passione.

Quindi non ricorrerete alle iniezioni di morfina, se non quando avrete da fare con dolori acerbissimi, come quelli provocati dal cancro, o che si sviluppano negli ultimi periodi delle malattie pulmonali. In questi casi la morfina non potrà che riuscire vantaggiosa, permettendovi di prolungare l'esistenza di questi infelici senza troppe sofferenze. In ogni altra circostanza, non lasciate mai all'infermo la latitudine di eseguire da sè le iniezioni e nè le eseguite voi stessi, se non quando il dolore divenga insopportabile e dopo di avere sperimentato contro questo sintoma tutti gli altri mezzi, dei quali voi potete disporre.

Aconito.

L'aconito è dopo la morfina, uno dei più potenti analgesici; la quistione dell'aconito e dell'aconitina merita la nostra attenzione, e vi mostrerò quanto sia complessa l'applicazione delle piante medicinali alla medicina e come convenga circondarsi di molte precauzioni, se si vuol trarre da codeste applicazioni conclusioni veramente scientifiche.

Per lunga pezza in Francia si è fatto uso delle preparazioni delle foglie di aconito, ed i risultati che se ne ottenevano, erano oltremodo problematici. Oulmont, dimostrandoci che i principii attivi della pianta sono variabili a seconda della sua origine e delle parti che se ne usano, ci rilevò la ragione di quest'azione incerta, giacchè le foglie contengono ben poco dei principii attivi, mentre le radici ne racchiudono grandissima quantità. Perciò in Inghilterra, ove la Farmacopea si serviva esclusivamente delle radici per le preparazioni officinali, si ottenevano da queste risultati molto attivi. Poi Duquesmel, estraendo dall'aconito un principio cristallizzato definito, fece fare un nuovo passo alla quistione: infine in un lavoro eseguito col Laborde (1), ha permesso di risolvere quasi interamente la quistione tanto dibattuta degli aconiti e delle aconitine.

Aconiti.

Esistono due grandi varietà di aconito: le une crescono nel nostro paese, le altre invece vegetano nell'Asia. Le varietà francesi sono quattro: l'*Aconitum anthora* e l'*Aconitum pyrenaicum*, a fiori gialli; l'*Aconitum napellus* e l'*Aconitum napellus neomontanum*, a fiori turchini. Il tipo degli aconiti asiatici è rappresentato dall'*Aconitum ferox*.

Aconitina.

Quando si esaminano queste diverse piante, si trova ch'esse contengono un'aconitina cristallizzata, un'aconitina amorfa insolubile, ed un'aconitina amorfa solubile, alla quale il Duquesnel ha dato il nome di *napellina*. Inoltre negli aconiti asiati-

---

(1) Laborde et Duquesnel, Des aconits et de l'aconitine, Paris, 1883.

ci, si trova un altro alcaloide cristallizzato, la *pseudo-aconitina*, ed un alcaloide amorfo, la pseudo-aconitina amorfa. Infine, il che è ancora più sorprendente, questi alcaloidi, a seconda dell'origine degli aconiti, si comportano diversamente rispetto alla luce polarizzata.

Eccovi due soluzioni al cinquantesimo di nitrato d'aconitina cristallizzato; l'una provviene da un *Aconitum napellus* raccolto nel Delfinato, e devia a sinistra di 3°, 4; l'altra è estratta da un aconito provveniente dalla Svizzera e devia sempre a sinistra, però di 4°, 8.

Vedete adunque quanto è complessa la quistione delle aconitine e quanto debbano esser differenti i risultati secondo la pianta che si usa. Esistono in commercio aconitine inglesi, tedesche, un' aconitina di Morson, un' aconitina di Duquesnel, ecc. e tutte queste aconitine hanno proprietà fisiologiche e terapeutiche variabili appunto perchè son ricavate da piante di origine diversa. Laonde sarà assolutamente necessario, quando si vorrà prescrivere o l'aconito o l'aconitina, precisare la parte della pianta ed il suo luogo d'origine se si tratta d'aconito, ed il laboratorio in cui è stata preparata, se trattasi di aconitina.

Attualmente noi ci serviamo quasi esclusivamente dell'alcoolato di radici d'aconito, e vuolsi aggiungere anche, di *radici di aconito dei Vosgi o del Delfinato*. Il Duquesnel pensa che la tintura sia da preferirsi e propone le due preparazioni seguenti: la tintura di radici d'aconito e l'estratto; quest'ultimo assai più attivo (3—4 centigrammi d'estratto rappresentano 1 grammo di tintura). Quanto all'aconitina, si adopererà il nitrato d'aconitina cristallizzato, aggiungendo il nome di Duquesnel, e sotto forma di granuli, contenenti ciascuno un quarto di milligrammo di principio attivo.

Le dosi poi sono assai variabili, e dovete ricordarvi che alcuni individui presentano una vera intolleranza per questo farmaco. Per parte mia ho visto fenomeni d'intossicazione molto gravi, determinati da dosi estremamente piccole di aconitina cristallizzata : appena mezzo milligrammo.

Pertanto fa d'uopo aver cura di lasciare convenienti intervalli fra le dosi, specialmente quando adopererete l'alcaloide ed ordinare per esempio, di prendere un granulo di un quarto di milligrammo ogni sei ore e di non oltrepassare quattro granuli nelle ventiquattr'ore. Bisogna anche sospendere l'uso del farmaco, allorquando l'infermo cominci ad avvertire sintomi d'intossicazione, contrassegnati da punzecchiature nella lingua e dalla strana sensazione di perdita d'elasticità negli orifici muscolari,

bocca, occhi, naso: sembra al malato che la pelle del volto sia retratta.

Se vi servirete della tintura o dell'alcoolato delle radici, i pericoli d'intossicazione sono minori; ne potrete dare 10 ed anche 20 goccie, tre o quattro volte nelle ventiquattr'ore: per l'estratto, la dose sarà di 1 centigrammo, che potrete dare una o due volte nella giornata.

Azione fisiologica dell'aconitina.

L'aconito e l'aconitina hanno una sfera d'azione sommamente limitata; agiscono quasi in modo esclusivo, sotto il rispetto dell'analgesia, sul trigemino, molto meno attivamente sugli altri nervi di senso.

Oltre a questo effetto analgesico, l'aconito gode di una proprietà speciale sulla circolazione: è un medicamento vascolare anti-congestivo, dal quale si possono trarre buoni effetti, massime nelle congestioni pulmonali accompagnate da tosse, delle quali uno dei tipi è la grippe.

Voi sapete che in questa malattia io son uso prescrivere la seguente pozione:

Ad un bicchiere di latte tiepido aggiungo due cucchiaiate da zuppa di sciroppo del Tolù, una cucchiaiata da thè di acqua distillata di lauroceraso, dieci goccie di alcoolato di radice d'aconito, e rinnovo questa miscela tre volte al giorno. Ma torniamo all'azione analgesica dell'aconito e dell'aconitina.

L'aconitina vi ho detto, ha un'azione speciale sul trigemino; abolisce la sensibilità cosciente e dolorifica, ed opera altresì sulla sensibilità incosciente o riflessa. Essa modifica la tensione sanguigna diminuendola, ed abbassa la temperatura. Son questi soprattutto gli effetti fisiologici, dei quali si trae profitto nella terapeutica.

Applicazioni terapiche dell'aconitina.

L'aconitina ha pure un altro effetto, che voglio ricordarvi, perchè ha ingenerato qualche errore; esso riguarda la sua azione sulla pupilla. Amministrata per via interna, l'aconitina dilata la pupilla, perciò alcuni medici vedendo codesta midriasi, credettero che il farmacista si fosse ingannato, ed invece dei granuli di aconitina, avesse dato i granuli di atropina: ecco adunque una causa di errore che importa conoscere.

L'aconitina produce il sommo dei suoi effetti terapici nella nevralgia facciale; e per parte mia, poche nevralgie ho visto, che non si siano giovate di questo medicamento. Quando la prosapalgia si presenta sotto forma intermittente, associerete con vantaggio il solfato di chinina al nitrato di aconitina. Potete nella stessa cartina unire 25 centigrammi di solfato di chinina con un quarto di milligrammo di nitrato d'aconitina cri-

stallizzata, ovvero meglio ancora, far prendere in pari tempo una dose di 25 centigrammi di solfato di chinina con un granulo di un quarto di milligrammo di nitrato d'aconitina, ogni sei ore fino alla scomparsa dei fenomeni dolorosi.

Napellina.

L'aconitina non è, come vi ho detto, il solo principio attivo che si può estrarre dall'aconito napello. Questa pianta contiene pure due principii amorfi, uno solubile e l'altro insolubile. Al primo di questi corpi il Duquesnel ha dato il nome di *napellina;* la quale grazie alla sua solubilità, può essere introdotta per iniezioni sottocutanee. Laborde e Daudin (1) hanno sperimentato la napellina ed hanno mostrato, che questo principio è molto meno attivo dell'aconitina cristallizzata, e che inoltre invece di proprietà puramente analgesiche, è dotato di proprietà ipnotiche abbastanza considerevoli. Essi pertanto hanno usato per iniezioni sottocutanee la napellina, alla dose di 5 centigrammi nelle ventiquattr'ore, senza mai produrre fenomeni tossici, e ritengono quindi ch'essa, per la minore intensità della sua azione tossica, possa adibirsi utilmente alla cura delle nevralgie.

Se vi piace rinnovare codesti tentativi, vi consiglio di adottare il metodo seguente: fare iniezioni sottocutanee di una soluzione di 1 centigrammo di napellina in 1 centimetro cubico di acqua e rinnovare le iniezioni tre a quattro volte nelle ventiquattr'ore. Il Grognot (da Milly) (2) ha usato la napellina in granuli di due milligrammi e mezzo, e con la dose di 3 centigrammi ha ottenuto la guarigione di una nevralgia facciale ribelle, che aveva resistito all'azione del nitrato di aconitina cristallizzata. Ma non voglio estendermi più oltre sull'aconito e suoi alcaloidi; passo ora allo studio del gelsemium.

Gelsemium sempervirens.

Il gelsemium sempervirens, o gelsemino della Virginia, è stato usato specialmente dagli Americani. È un arbusto rampicante a fiori gialli, che cresce nelle terre umide della Virginia e della Carolina: si adopera soprattutto la tintura delle radici e dei fusti del gelsemium, alla dose di 10 goccie ogni due ore, e così si otterrebbero risultati notevoli nelle nevralgie facciali, massime in quelle che assumono forma intermittente.

Io ho sperimentato il gelsemium, son già parecchi anni,

---

(1) Laborde et Daudin, De la napelline (Soc. de biol., 1884). Laborde et Duquesnel, Des aconits et de l'aconitine, Paris, 1883, p. 299.

(2) Grognot, Action de la napelline sur un cas de nèvralgie faciale Bull. de thér., 1883, t. CV, p. 221).

nel 1877; ed il mio allievo D.r Eymeri, ha consacrato nella sua tesi i risultati, ai quali siamo giunti (1). Questi risultati sono conformi a quelli che avevan ottenuti antecedentemente i diversi sperimentatori, che studiarono l'azione terapeutica, tossica e fisiologica del gelsemium. Questa sostanza è un veleno energico, la cui azione è variabile, secondo le preparazioni; sicchè tal tintura fatta coi fusti aerei, vi darà poco effetto, mentre tal'altra preparata con le radici, produrrà nelle stesse dosi, effetti tossici. Per conto mio, ho visto un infermo, che con due centimetri cubici della tintura soffrì sintomi tossici oltremodo gravi. D'altronde si è raccolto un certo numero di casi d'avvelenamento per gelsemium; e quindi pur riconoscendo l'azione analgesica dei suoi preparati, azione però inferiore a quella dei preparati d'aconito, mi è sembrato prudente, vista l'incertezza dei preparati di gelsemium, andar molto cauto nell'uso di questo medicamento.

Gelsemina.

Si potrebbe ovviare ad un tale inconveniente adoperando la gelsemina, scoperta dal Fredigke, ma poco si sa dell'azione di questo principio attivo, e converrebbe conoscere molto sicuramente la sua azione fisiologica e soprattutto tossica, prima di darle dritto di cittadinanza nella terapeutica. D'altro canto, il gelsemium ed i suoi alcaloidi producono paralisi non pure della sensibilità, ma della motilità, e come ha molto bene dimostrato il Rouch (2), il gelsemium è soprattutto un veleno del sistema nervoso motore. Lo stesso Rouch ha poi nelle sue ricerche sperimentali, dimostrato che gli effetti ottenuti, siccome noi abbiamo già fatto nelle osservazioni cliniche, variano a seconda della preparazione adoperata.

Riassumendo dunque, il gelsemium possiede proprietà terapeutiche inferiori ai preparati di aconito e di aconitina, variabilità degli effetti secondo i preparati e la parte della pianta che si adopera, e proprietà tossiche molto intense. Queste circostanze han fatto sì che, malgrado i tentativi compiuti in America, in Inghilterra ed in Francia, il gelsemium occupa un posto secondario fra i nostri analgesici.

La *Piscidia erythrina* è stata di recente introdotta nella terapeutica: i primi lavori su questa pianta datano dal 1881 e son dovuti a J. Ott (da Filadelfia) ed a Nagle, i quali la consi-

---

(1) Eymeri, Sur le Gelsemium sempervirens (Thèse de Paris, 1877, n° 362).

(2) Rouch, De l'action physiologique du Gelsemium sempervirens (Soc. de biol., 1882).

derano come un narcotico pei diversi animali. Tuttavia già molti anni prima, nel 1884, Hamilton (da Plymouth) aveva segnalato le proprietà analgesiche della piscidia, e poi Ford, nel 1880, l'aveva consigliata per la cura delle nevralgie. Dopo i lavori dell'Ott e del Nagle, le esperienze sulla piscidia si sono moltiplicate e Firth, James Scott, e Mac Grotz, Siefert (da Berlino), Vanlair (da Liegi) hanno pubblicato osservazioni sugli effetti terapeutici di questa sostanza.

In Francia primo a far notare le proprietà narcotiche ed analgesiche della piscidia è stato Landowscki nel 1883, Huchard l'ha adoperata insieme col *virburnum prunifolium* ed io stesso ho fatto sul proposito in quest'ospedale e nel mio laboratorio, un gran numero di ricerche terapeutiche e sperimentali, con l'aiuto del mio discepolo D.r Legoy (da Houilles) (1).

Piscidia erythrina.

La *Piscidia erythrina* è un arbusto della famiglia delle leguminose, che cresce nell' America del Sud, alle Antille ed alla Martinica. Il suo nome provviene dal colore vivace del suo fiore rosso e dall'azione stupefaciente che la sua corteccia esercita sui pesci, azione molto analoga a quella della *coque* di Levante. In America questa corteccia si designa col nome di *legno di cane* o di *Jamaica Dogwood*.

Si adopera esclusivamente la corteccia della radice; e stando alle ricerche del mio allievo Carette, in questa corteccia si troverebbe una resina, una sostanza terebintinosa, una fecola, un'ammoniaca composta ed infine un alcaloide, che Bruel e Tanret dopo Hart, han ricavato da questa radice. Ma anche qui si presentano le stesse difficoltà che pel gelsemium, e secondo la provenienza delle radici, si trova o non si trova quest'alcaloide: quindi si comprende quanto debbano essere incerti i risultati terapeutici, dinnanzi alla diversa composizione del medicamento che si deve amministrare.

Oltre a questa diversa composizione risultante dalle diverse origini della corteccia di piscidia, vi è un altro fatto che ne rende oscura l'azione fisiologica, ed è il suo effetto differente sugli animali a sangue caldo ed a sangue freddo; mentre nei

---

(1) Hamilton, Pharmaceutical Journ. and Transactions, 1884.— Ott, The phys. action of the active principle of Piscidia erythrina (Seguin's Arch. of Med., 1881, vol. V, p. 69; Revue hebd. de thérapeutique). — Firth, Union pharm. — Ford, Therapeutic Gazette.— Vanlair, les Névralgies, Bruxelles, 1882. — Landowski, Congrès de Rouen, 1883.—Legoy, De Piscidia erythrina (Bull. de thér., 1885, t. CVIII, p. 72, et Thèse inaug., 1884).

primi l'azione fisiologica, anche ad alta dose, è quasi incalcolabile, nei secondi invece è assai attiva. Quando la piscidia si amministra ad una rana, si osservano movimenti convulsivi, esagerata frequenza del respiro e dei battiti cardiaci, uno stato tetanoide e morte. La piscidia par che operi quasi esclusivamente sugli elementi grigi del bulbo e del centro midollare: opererebbe pure sul sistema nervoso ganglionare.

Questo rimedio si amministra sotto forma o di polvere o d'estratto liquido o di tintura; noi preferiamo quest'ultima. Potrete servirvi delle formole seguenti:

Estratto liquido di Piscidia erythrina . .	gmi.	15
Sciroppo di scorze d'arancio amaro . .	»	250

Ogni cucchiaiata da zuppa contiene 1 grammo di estratto: se ne danno 3 a 4 cucchiaiate nel corso del giorno.

Si può anche adoperare la tintura, ed allora la si somministra alla dose di 40-50 goccie al giorno. Huchard unisce la piscidia al viburno nel modo seguente:

Tintura alcoolica di *Piscidia erythrina*	ana gocce 80
Tintura di *Wiburnum prunifolium* . .	

Da prendere nelle ventiquattr'ore.

Fin quì la maggior parte dei medici, che si sono occupati della piscidia, hanno considerato questo medicamento come un ipnotico. Le applicazioni terapiche, da me praticate con questa sostanza, non mi permettono di dividere quest'opinione. Io ritengo la piscidia come un analgesico, molto analogo, quanto all'azione, al gelsemium, e che produce il sonno solo perchè calma il dolore.

D'altronde, la prima applicazione tentata nel 1844 da Hamilton, viene a confermare perfettamente questa mia opinione. Hamilton soffriva d'un dolore di denti, che nulla valeva a mitigare: pensò di applicare dapprima sul dente ovatta imbevuta nella tintura di piscidia; ne ebbe un sollievo notevole. Allora gli venne l'idea di prendere per via interna qualche goccia della stessa tintura e potè così fare scomparire il dolore e dormire profondamente. Sicchè i preparati di piscidia operano soprattutto sull'elemento nevralgico; ed in parecchi casi di nevralgie facciali e brachiali ribelli, noi abbiamo potuto grazie a questo rimedio, vincere rapidamente ogni fenomeno doloroso. Ma esso, come il gelsemium, è un analgesico infedele, massime a cagione delle differenti origini della corteccia del Dogwood.

Quindi, quando vorrete servirvi della piscidia, è mestieri indicare anche l'origine della pianta e servirvi soltanto delle radici provenienti dalla Giamaica, le quali sono fra tutte le specie di piscidia le più attive.

Vi consiglio adoperare la tintura, somministrandone 40 a 50 gocce al giorno. Se fate uso degli estratti liquidi americani o di quello preparato in Francia da Limousin, potrete amministrarne 3 a 4 grammi al giorno, sia puro, sia mescolato ad ad una pozione.

Desidero terminare questa lezione sugli analgesici, intrattenendovi su due metodi locali, che in questi ultimi tempi si sono adoperati per calmare il dolore. Voglio parlarvi delle iniezioni sottocutanee di cloroformio e delle polverizzazioni di cloruro di metile.

Iniezioni sottocutanee di cloroformio.

Le iniezioni di cloroformio sono state preconizzate la prima volta da Roberto Bartolow (1), or sono circa dodici anni, nel 1874; ma il loro uso in Francia è di data molto più recente. Besnier nel 1877, fece conoscere i buoni effetti analgesici che otteneva da siffatte iniezioni; l'anno seguente un mio allievo, il D.r Fournier (2) (da Boiscommun) pubblicava le esperienze da me fatte a questo riguardo nel mio riparto dell'ospedale Saint-Antoine. In queste ricerche ho dimostrato il fatto interessante, che se si porta nell'uomo la dose del cloroformio per iniezione sottocutanea a 10 grammi, si determina il sonno, senza produrre tuttavia effetti anestesici. Per spiegare questo fatto ho messo innanzi la spiegazione, che Cl. Bernard aveva già invocata nei suoi studii sugli anestesici. Ho dimostrato che, introducendo il medicamento sotto la cute, questo, prima di raggiungere l'asse cerebro-spinale, ove deve esercitare la sua azione elettiva, attraversa il pulmone, e che di quivi, grazie alla sua estrema volatilità sfugge all'esterno con l'aria espirata; perciò la quantità che ne rimane nel sangue, è troppo piccola, per potere esercitare un'impressione sufficientemente energica sugli elementi nervosi dell'asse cerebro-spinale. Ma ad ogni inspirazione, l'infermo ripiglia una certa quantità di

---

(1) Bartholow, On the deep injection of chloroforme for the relieve of the dolour (the Practitioner, juillet 1854). — Besnier, Des injections souscutanées de chloroforme et particulièrement de leur emploi dans le traitement de la douleur (Bull. de thér., t. XCIII, p. 433).

(2) Fournier, Des effets généraux du chloroforme en injections hypodermiques (Thèse de Paris, 1878).

aria così caricata di cloroformio, e questo basta per determinare in lui il sonno, che è però scompagnato d'anestesia.

Il prof. Bouchard (1) ha ripigliato tali esperienze sotto un altro punto di vista che mi era completamente sfuggito. Tutti gli animali e massime i conigli, ai quali s'iniettì cloroformio sotto la cute soccombono, dopo aver presentato albuminuria. La ragione di questo fatto non è ancora trovata.

Le iniezioni di cloroformio, malgrado la loro azione analgesica non dubbia, non sono molto adoperate nella pratica; ed io penso che un tale abbandono sia soprattutto dovuto ai fenomeni infiammatorii, che si hanno in seguito a queste iniezioni, quando non sono bene eseguite. Allorchè vi parrà opportuno, signori, di adoperarle, non dimenticate che bisogna farle penetrare molto profondamente. Cosicchè, per fare l'iniezione sottocutanea di cloroformio, dovrete spingere l'ago perpendicolarmente nelle parti carnose e farlo penetrare sin quasi alla sua base. Del resto oggi si procede a questo modo per quasi tutte le iniezioni ipodermiche. Altra volta si sollevava una piega della cute e si faceva penetrare l'ago della siringa ipodermica parallelamente a questa piega. Poi si è abbandonato siffatto metodo per adottare l'altro, che vi ho indicato e che è più rapido e più comodo.

S'intende di leggieri, che le iniezioni sottocutanee di cloroformio debbano essere applicate in *loco dolenti;* la qual cosa fa sì che il loro uso è abbastanza limitato, per timore di produrre escare od ascessi. Quindi desse si potranno eseguire soprattutto nelle sciatiche od anche nelle lombaggini, nelle nevralgie lombari ed intercostali, infine in tutti i casi, nei quali il tessuto cellulare permette l'introduzione profonda del medicamento. D'ordinario s'inietta un centimetro cubico di cloroformio, ma si può spingerne la dose, come ho fatto io stesso, fino a 10 grammi nelle ventiquattr'ore.

Cloruro di metile

L'applicazione del cloruro di metile alla terapeutica è di data recentissima. Appena l'anno scorso, il 1884, il D.r Debove ci ha fatto conoscere i buoni risultati, che otteneva dalle applicazioni esterne di questa sostanza nella cura delle nevralgie.

Polverizzazioni di cloruro di metile.

Il cloruro di metile, che si designa pure coi nomi di *etere metilcloridrico, formene clorico*, è alla temperatura normale, un gas incolore, di odore speciale. Questo gas può essere liquefatto sia con l'azione del freddo, sia con quella della pressione, e

(1) Bouchard, De l'albuminurie déterminée par les injections souscutanées de chloroforme (Acad. de méd., 1884).

quest'ultimo metodo è quello che si adotta più sovente. Quando è liquefatto, il cloruro di metile diviene un liquido incolore, che bolle alla temperatura di 23 gradi. Quindi esso si evapora immediatamente, quand'è messo a contatto con l'aria atmosfe-
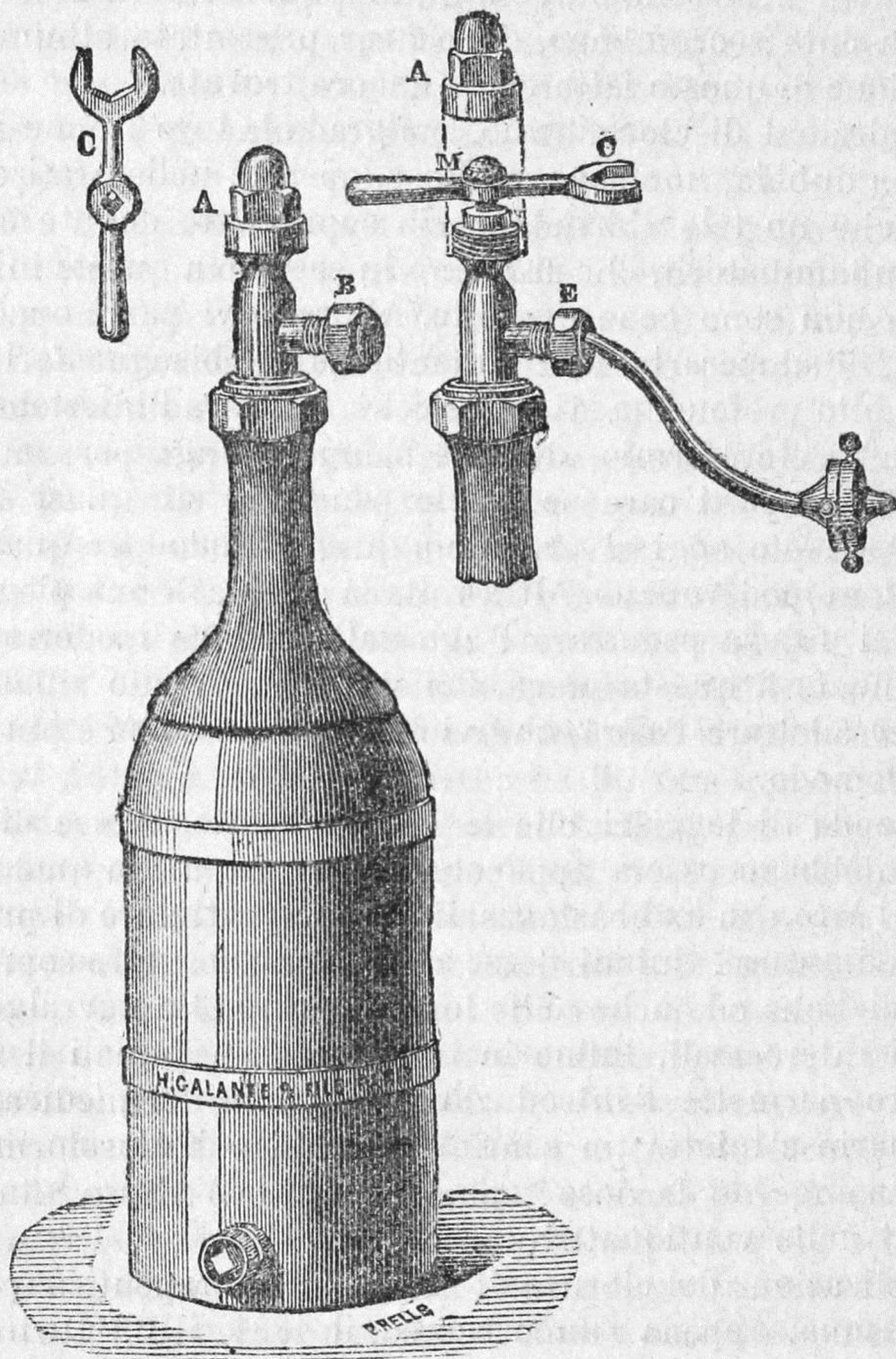
Fig. 7.

rica, e per questo cambiamento molecolare produce un grande abbassamento di temperatura, che può raggiungere e perfino oltrepassare i 40 gradi.

Fin adesso le sue proprietà refrigeranti erano state utilizzate dal Malassez soltanto per congelare i pezzi istologici. La facile evaporizzazione del cloruro di metile liquefatto rende neces-

sario di mantenere il liquido in recipienti resistenti. Si era pensato dapprima di servirsi dei sifoni da acqua di Seltz; ma vi si è dovuto rinunziare, perchè è avvenuto che sotto l'influenza dell'elevazione di temperatura, questi sifoni si sono rotti: ciò non è immune da inconvenienti e da pericoli. Oggi pertanto si adoperano serbatoi metallici abbastanza complicati e costosi: questa circostanza, bisogna convenire, ha impedito che il metodo si fosse generalizzato. Però codesti apparecchi si possono ottenere con un prezzo di noleggio assai moderato e quindi tutti possono farne uso, provvedendosene presso la maggior parte di fabbricanti di strumenti ed anche presso quasi tutti i negozianti di prodotti chimici.

L'apparecchio che vi presento (vedi fig. 7) è stato costruito da Galante ed è uno dei più perfetti. Si compone, come potete vedere, di una bottiglia metallica, munita all'estremità superiore di due aperture chiuse da madrevite. Mercè la chiave C, si toglie la madrevite B e la si sostituisce con un'altra madrevite E, alla quale è fissato un tubo metallico, terminante con un'apertura filiforme, per la quale deve sfuggire il cloruro di metile. Poi sempre con la stessa chiave, ritirerete la madrevite A e porrete la parte centrale della chiave sopra una sporgenza metallica, situata in M, e che fissa la chiave orizzontale. Dopo di ciò, basterà far girare questa chiave, perchè il cloruro di metile esca per l'apertura filiforme che vi ho mostrata. In tal guisa il maneggio dello strumento si rende assai facile e voi potrete fare scorrere il getto di cloruro di metile per alcuni secondi sui punti dolorosi.

La pelle così toccata dal cloruro di metile che si congela, si rende pallida e s'indurisce e l'infermo avverte una sensazione di calore, di bruciore, provocata dal freddo intenso, che in tal modo si produce. Se l'effetto locale è troppo prolungato, si avvera una mortificazione, che consiste od in una semplice vescicazione od in vere escare. Nel più dei casi, e quando l'azione del freddo è stata di breve durata, la pelle si arrossa e poi nei giorni seguenti prende una tinta bruna, che può conservare più o meno a lungo.

Pertanto io non saprei raccomandarvi abbastanza di non prolungare troppo l'azione del cloruro di metile e di non oltrepassare mai i quattro o cinque secondi sulla stessa parte della pelle; giacchè la produzione della vescicazione e delle escare nulla aggiunge all'effetto terapeutico che si vuole raggiungere. Quando avrete da fare con superficie troppo villose, sarà necessario di radere la pelle prima di fare agire il cloruro di metile.

L'azione terapeutica di siffatte polverizzazioni è oltremodo in-

teressante, e se si tien conto dei fatti notati dal Debove e da parecchi nostri colleghi degli ospedali, specialmente dal D.r Tenneson (1), i vantaggi della cura del cloruro di metile in certe nevralgie sarebbero incontestabili. Avete potuto vedere anche nella mia clinica i grandi beneficii, che si ricavano da questo metodo; e quando nelle sciatiche ribelli i vescicanti e le punte di fuoco non ci hanno dato buoni risultati, noi ci serviamo del cloruro di metile. Se si tratta di vere sciatiche, il dolore cessa le più volte dopo una o due applicazioni del rimedio. Pari successo non si ha quando non si tratta di dolori sciatici, risultanti da lesioni del midollo o da compressione dei nervi. In questi casi il metodo per lo più fallisce: nondimeno Desnor (2) ne ha ottenuto buoni risultati in alcuni casi di nevralgie sintomatiche, come quelle determinate da cancro uterino.

Si è andato anche più lungi e si è applicato il cloruro di metile contro il sintoma-dolore, qualunque ne fosse la causa. A questo modo il Tenneson è riuscito a far dileguare dolori laterali, determinati da malattie pulmonali acute e croniche. Credo che non bisognerà estendere oltre misura codesta azione analgesica del cloruro di metile e che bisognerà riserbarla quasi esclusivamente alle nevralgie ribelli. L'applicazione di questo rimedio è quindi oltremodo importante: è un vero progresso terapeutico, e voi dovrete sempre ricorrere a questo metodo, per nulla pericoloso in sè stesso, nei casi di nevralgie ribelli.

Vi ho esposto così i nuovi analgesici: nella prossima lezione, seguendo il piano che ho adottato, ci occuperemo dei nuovi anestetici.

---

(1) Tenneson et Bègue, Sur le chlorure de méthyle contre l'élément douleur dans les affections diverses (Soc. méd. des hôp., séance du 27 février 1885 et Bull. de la Société méd. des hôp., 1885, p. 66).

(2) Desnos, De l'action du chlorure de méthyle (Bull. de la Société méd. des hôp., 1885, p. 11).

LEZIONE SEDICESIMA

SUGLI ANESTETICI LOCALI

Signori,

Nella lezione precedente ho già studiato due gruppi di medicamenti calmanti o sedativi, cioè quelli che provocano il sonno, gl' ipnotici, e di poi quelli che agiscono particolarmente sul dolore, gli analgesici. Adesso mi resta parlarvi di quelli che estinguono la sensibilità, gli anestetici.

Anestetici.

Studiare nel loro insieme i nuovi anestetici sarebbe un compito importante. Si è cercato di sostituire al cloroformio, la cui azione è sempre possente, numerosi rivali; ma la è una quistione che spetta ben più al dominio della chirurgia che a quello della medicina; per studiare profondamente questo gran fatto dell'anestesia chirurgica e per discutere i vantaggi e gl'inconvenienti che presentano i diversi anestetici chirurgici, mi farebbe mestieri di parecchie lezioni. Sicchè in questa breve conferenza, mi propongo trattare siffatto argomento da uno dei suoi più piccoli lati, cioè mi occuperò qui dell' anestesia locale soltanto, e vedrete come malgrado i limiti ristretti nei quali mi sono piazzato, dessa è un argomento che non merita minore interesse.

Anestesia locale.

Da molto tempo si è pensato diminuire o fare scomparire la sensibilità della cute nel punto dove doveva aver luogo l'intervento chirurgico, in modo da rendere poco o nulla dolorose un certo numero di piccole operazioni, nelle quali il taglio interessa solo la cute ed il tessuto cellulare. E su questo procedimento s' insistette tanto più, che gravi accidenti si erano deplorati in seguito alle prime anestesie generali. Uno dei mezzi maggiormente adoperato, fu il freddo.

Freddo.

Si sapeva infatti che il freddo allorquando attacca le parti scoperte dalla cute, produce torpore e perdita della sensibilità di questa; e si ricorre perciò non solamente alle applicazioni locali di ghiaccio, ma anche a taluni miscugli refrigeranti. È

in questa maniera che James Arnott da Brighton, ha consigliato per il primo l'azione combinata del ghiaccio e del cloruro di sodio, ed Adolfo Richard la miscela di cloridrato d'ammoniaca, di sale e di ghiaccio.

Polverizzazioni d'etere.

Si può ottenere siffatt' azione refrigerante anche mediante l'evaporazione rapida di sostanze volatili, come l'etere; ed il Simpson è stato uno dei primi a consigliare tal modo di refrigerazione. Ricordo di aver visto or sono trent'anni, nel principio dei miei studii medici, un apparecchio molto ingegnoso costruito sulle indicazioni del prof. Richet, che consisteva in un soffietto sul quale stava situato un serbatoio d'etere, che veniva volatilizzato e sparso sulla superficie della cute. Quest'apparecchio, essendo abbastanza d'incomodo, fu rimpiazzato con molto vantaggio dal polverizzatore di Richardon, di cui noi anche presentemente ci serviamo.

L'uso delle polverizzazioni d'etere, adibite allo scopo di ottenere l'anestesia locale, presenta grandi vantaggi sulle anestesie locali prodotte dal ghiaccio o dai miscugli refrigeranti; desse però non vanno esenti dagli altri inconvenienti che sogliono accompagnare la refrigerazione. Il freddo invero fa scomparire la sensibilità, ma il dolore durante l'applicazione, è molto vivo e ricomparisce più forte allorquando l'anestesia è scomparsa. In guisa che, se si soffre poco o nulla durante l'operazione, si prova dolore molto intenso dopo l'esecuzione di questa. Inoltre emorragie a chiazze possono accadere, quando la reazione succede all' azione refrigerante. Questi serii inconvenienti hanno impedito che si fosse diffuso il metodo dell'anestesia locale col freddo.

Solfuro di carbonio.

L'etere è stato sostituito in taluni casi da altre sostanze; ed alcuni anni fa un professore di Nancy, Delcomenete, ha proposto il solfuro di carbonio quale mezzo per ottenere l'anestesia locale. Questo c'interessa, essendoci noi abbastanza occupati dell'azione di questo medicamento. Esso, grazie alla estrema volatilità, può produrre la refrigerazione dei tessuti; ma questa è rapidamente seguita da una rubificazione talmente intensa, che il solfuro di carbonio deve essere considerato non come un anestetico locale, ma bensì al contrario, quale un rubificante di prim'ordine molto superiore ai senapismi.

Acido carbonico.

Per produrre l'anestesia locale si è anche pensato d'impiegare taluni gas; ed a tal riguardo Percival sin dal 1772, ha consigliato l'acido carbonico. Nel 1856 Simpson riprese questa pratica perfezionandola, e si vide allora negli ospedali di Parigi sperimentare le doccie locali di acido carbonico, piuttosto come

analgesico che come anestetico; si adoperarono soprattutto per calmare i dolori determinati dal cancro dell'utero. Anche negli stabilimenti termali, forniti di acque molto ricche di acido carbonico, come a Saint-Nectaire, si adoperò questo gas nella cura delle nevralgie. Infine nel 1883 il nostro amico D.r Campardon, seguendo l'antica pratica di Percival e di Simpson, lo applicò al trattamento della tosse convulsiva.

L'acido carbonico, grazie alle sue proprietà anestetiche non dubbie, fa scomparire la sensibilità esagerata della glottide e diminuisce perciò gli accessi di tosse violenta negl'infermi che ne sono affetti. Il metodo adoperato da Campardon è molto semplice; consiste nell'uso dei sifoni d'acqua di Seltz nei quali, s'intende, non esiste alcun tubo che peschi nel liquido; il gas esce per l'apertura dell'apparecchio. Un tubo di caoutchouc adattato al sifone e che l'ammalato tiene fra le labbra, conduce il gas fin nella bocca. Il fanciullo esegue alcune inspirazioni, ed il D.r Campardon (1) assicura di aver visto con tale metodo diminuire rapidamente il numero degli accessi di tosse.

Passo immediatamente ad esporvi un mezzo, per ottenere l'anestesia locale, ben più recente e che da noi è stato adoperato con grande utilità: vi parlerò cioè della coca e della cocaina.

Coca

Da molto tempo i Peruviani fanno uso delle foglie di un arboscello, appartenente alla famiglia delle Eritroxilée e che chiamasi *Erythroxylum coca*. Secondo essi, queste foglie hanno molteplici vantaggi, e come ha detto molto elegantemente il D.r Beugnier-Corbeau, « la pianta consacrata agli Incas era una promessa di vita per il moribondo che poteva berne il succo, un viatico inestimabile per il viaggiatore, del quale essa ingannava la fame; un eccitante per sollevare le forze e riscaldare i sensi intorpiditi dal freddo delle nevi e dei ghiacci, una causa di distrazione per l'uomo affetto da tristezza ed una fonte di piacere per le carezze dell'amore (2). »

Alcaloidi della coca.

Allorquando una ventina d'anni fa nel 1862, si cercò d'introdurre la coca nella terapeutica, furon le proprietà toniche ed eccitanti che si cercò di mettere in evidenza, e nella tesi

---

(1) Campardon, Du traitement de la coqueluche par l'acide carbonique (Soc. de thérapeutique, séance du 24 octobre 1883 et Bull. de la Soc. de thérap., 1883, p. 162).

(2) Beugnier-Corbeau, Recherches historiques, expérimentales et thérapeutiques sur la coca et son alcaloide (Bull. de thérap., 1884, CVII, p. 529).

di Demarle (1) e nei lavori di Reis (2) voi troverete soltanto le indicazioni relative a siffatte proprietà toniche. Intanto nel 1860, Niemann ricavava dalle foglie di coca un alcaloide cristallizzato, avente per formola $C^{17}H^{21}AzO^4$, al quale si diede il nome di *cocaina;* e due anni dopo nel 1862, Wolher e Lossen estrassero un altro principio attivo di consistenza sciropposa, di odore ammoniacale molto pronunziato, cui si chiamò *igrina.*

Queste scoperte chimiche non modificarono affatto le conoscenze che possedevansi sulla coca; allorquando Koller (3) fece conoscere, il 16 ottobre 1884, alla Società di medicina di Vienna l'azione anestetica meravigliosa della cocaina sulla mucosa oculare, la sorpresa fu generale, ed anche a questo riguardo si manifestarono taluni segni d'incredulità. Ma bentosto i fatti di Koller furon confermati in tutta l'Europa (4). Abadie e Darier, Trousseau, Panas e tutti gli oftalmologisti in Francia mostrarono i grandi vantaggi, che nella terapeutica oculare potevansi trarre dalla scoperta di Koller; di poi le proprietà anestetiche della cocaina furono definitivamente riconosciute.

Per quale connessione d'idee Koller fu condotto a conseguire questa importante scoperta, che risplenderà nella storia della terapia della nostra epoca, ed in qual modo la coca da medicamento tonico ed antidisperditore ch'era, è divenuto un anestetico locale? Il fatto è assai curioso perchè voi mi concediate d'insistervi un poco lungamente.

Storia. Moreno y Maiz (5), nella sua tesi del 1868, che fu la prima

---

(1) Demarle, Sur la coca (Thèse du doctorat), 1862.

(2) Reis, Note sur l'emploi de la coca (Bull. de thérap., 1866).

(3) Koller, Wiener Medicinische Wochenschrift, 1884.

(4) Darier, De l'emploi de la cocaïne dans la thérapeutique oculaire (Bull. de thérap., 1884, t. CVII, p. 395). — Panas, De l'anesthésie de l'œil obtenue par le chlorhydrate de cocaïne (Bulletin de l'Académie de médecine, séance du 18 novembre 1884, n° 47). — Trousseau, Union médicale, 1884.

(5) Voir et comparer: Moreno y Maiz, Sur la cocaïne (Thèse de Paris, 1868).—Lippmann, Sur la cocaïne (Thèse de Paris, 1868). — Fauvel, De la coca, 1869. — Saglia, la Coca, ses applications thérapeutiques (Gaz. des hôp., 10 et 12 mai 1877). — Laborde et Coupard (Tribune médicale, n° 732, 27 octobre 1881). — Du Cazal, Société méd. des hôp., séance du 11 novembre 1881, et Comptes rendus de la Société, 1881, p. 283). — Beugnier-Corbeau, Recherches historiques, expérimentales et thérapeutiques sur la coca et son alcaloïde (Bull. de thérap., 1884, CVII. p. 529. — Koller,

a trattare di quest'alcaloide, segnalava già il seguente fatto: « Ad alte dosi, diceva egli, la cocaina apporta negli animali la diminuzione e poi la perdita della sensibilità, senza che la motilità sia completamente abolita; in tutti i casi, aggiunge egli, la pupilla rimane dilatata. »

Nel 1870, Gazeaux emette alcuni dubbii sulle proprietà toniche ed anticonsumatrici della coca, ed opina che probabilmente questo medicamento agisce calmando il senso della fame e della sete mediante un'azione anestetica sulla mucosa della lingua e dello stomaco. Infatti i medici, che si occupavano con particolarità delle malattie del laringe, notaron quest' azione speciale della coca e sin dal 1869 Fauvel adoperava il rimedio nelle affezioni laringee.

Nel 1877, Saglia insisteva di nuovo sui vantaggi che si ricava dalla pianta sacra del Perù nelle affezioni dolorose del faringe, e siffatt'azione anestetica era così bene dimostrata, che nel 1881 du Cazal così si esprimeva alla Società medica degli ospedali, a proposito d' un caso d' ulcerazione tubercolare del laringe presentato dal nostro collega Millard: « La tintura di coca è un eccellente rimedio per ottenere l'anestesia del faringe, alla cui produzione basta fare delle pennellazioni sulla mucosa di quest'organo. » Gouguenheim (1) nel 1882, a proposito del trattamento locale delle laringiti diceva: « L' estratto di coca, diluito nell'acqua in modo da formare una soluzione molto concentrata, arreca un vero effetto sedativo; ignoro la causa di tale azione terapica. »

Inoltre i fisiologi da parte loro, non erano rimasti inoperosi; nel 1880 von Anrep insiste sulla dilatazione pupillare, ma non ha l'idea di verificare lo stato della mucosa. Infine l'anno seguente, Coupard e Laborde constatano l'azione anestetica della cocaina; malauguratamente le loro esperienze rimasero incomplete ed i risultati non ne furon pubblicati.

Action du chlorhydrate de cocaïne (communication à la Société império-royale de Vienne) (Semaine médicale des 23 et 30 octobre 1884). — Rigolet, Etude expérimentale sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques du chlorhydrate de cocaïne (Thèse de Paris, 1885). — Henri Nègre, Sur le chlorhydrate de cocaïne (Thèse de Montpellier, 1885) (travail fait dans le laboratoire du professeur Grasset). — Von Anrept, Pflüger's Arch. für d. Ges. phys., Bd. XXI.

(1) Gouguenheim, Traitement local des laryngites (Soc. de thérapeutique, séance du 8 février 1882 et Bull. de la Société de thérap., 1882, p. 53).

Sicchè, o signori, come potete vedere, è la conoscenza delle proprietà anestetiche locali sulla mucosa linguale e faringea, che ha guidato Koller alla sua scoperta; egli ha pensato con giusta ragione, che tutte le mucose dovrebbero rispondere ugualmente all'azione di questo medicamento, e di poi noi possiamo aggiungere che anche la cute va soggetta a siffatt'azione anestetica.

Gli è dispiacevole, che la scoverta delle proprietà anestetiche locali della cocaina non sia stata proseguita in Francia, ove si eran di già fatti tanti lavori su quest'argomento, e dove si era già rilevata, da oltre quindici anni, l'azione anestetica della coca sulla mucosa faringea. Io credo però che, se dei lavori non sono stati continuati nel nostro paese sulla coca, ciò si deve alla speculazione commerciale che si era molto precocemente impadronita del rimedio in modo da allontanare gli sperimentatori da ogni ricerca sul proposito.

Azione fisiologica.

Ma ritorniamo al nostro soggetto, ed esaminiamo subito le proprietà fisiologiche della cocaina dal punto di vista speciale, cui noi ci abbiamo proposto trattare. Come ha ben detto il Laborde, evvi un curioso rapporto da fare tra il curaro e la cocaina; di essi l'uno colpisce la conducibilità nervosa motrice rispettando la conducibilità sensitiva, l'altra invece esalta la proprietà motrice abolendo momentaneamente la sensibilità percettiva o cosciente.

Allorquando si mette sopra una mucosa una soluzione al 2 per 100 di cloridrato di cocaina, si ottiene dopo cinque a dieci minuti la perdita della sensibilità da parte della mucosa, e questo effetto si prolunga per una o due ore. L'azione anestetica non sembra esaurirsi coll'assuefazione, cioè si può riprodurre l'anestesia tutte le volte che si rinnova il contatto della soluzione di cocaina con la mucosa. La medesima insensibilità si produce, quando il rimedio si somministra per iniezioni sottocutanee; e nelle esperienze fatte sotto la nostra direzione dal D.r Paolo Compain (1) e che voi troverete registrate nella sua tesi inaugurale, io ho principalmente studiata l'azione anestetica delle iniezioni ipodermiche del cloridrato di cocaina.

Azione locale.

Vi presento un ammalato, al quale iniettiamo sotto la cute dell'avambraccio 1 grammo di una soluzione di cocaina al cinquantesimo. La iniezione, come vedete, non arreca nessuna sensazione dolorosa. Se dopo cinque minuti esaminiamo la sen-

---

(1) Paul Compain, Contribution à l'étude des injections hypodermiques de chlorhydrate de cocaïne (Thèse de Paris, 1885).

sibilità della cute a livello del punto iniettato, noi verifichiamo i seguenti fenomeni: la sensazione di contatto s'ottunde, l'ammalato ci dice che sente come se la cute fosse ricoperta in questo punto da una fascia di ovatta molto grossa. La sensazione dolorosa non è più percepita, e perciò possiamo impunemente attraversare la pelle con uno spillo; l'ammalato avverte in questo punto solo la sensazione di contatto d'un corpo estraneo. Questo stato anestetico della cute è limitato ad una zona poco estesa di essa, la quale corrisponde molto esattamente alle porzioni del derma che sono state direttamente in contatto colla soluzione di cocaina, e nel nostro infermo, essa rappresenta assai bene uno spazio circolare avente un raggio di 2 centimetri. Tale anestesia completa della cute dura venti minuti, di poi scompare gradatamente e dopo un'ora non resta traccia alcuna di questi fenomeni anestetici.

Sintomi generali.

Le iniezioni ipodermiche possono dar luogo a sintomi generali? Sì, in taluni casi. I dottori Bardet e Meyer, nelle prime ricerche eseguite in questo laboratorio, avevano verificati su loro stessi questi effetti generali. Essi provaron, una mezz'ora dopo l'iniezione, una dilatazione notevole della pupilla e fenomeni sincopali tanto, che uno di loro perdette completamente la conoscenza e cadde al suolo; il viso si rese assolutamente pallido ed impercettibile il polso; questi sintomi si riproducevano tutte le volte che si voleva lasciare la posizione orizzontale.

In seguito abbiamo riscontrati i medesimi sintomi in taluni dei nostri ammalati. In un caso, si trattava di una donna, alla quale avevamo iniettato del cloridrato di cocaina attorno all'orificio anale allo scopo di praticarne la dilatazione digitale. Si verificarono sincope, nausee e fenomeni convulsivi molto strani da parte delle pinne nasali.

Il medesimo fatto è successo in un ammalato della clinica civile, al quale avevo consigliato le iniezioni sottocutanee di cloridrato di cocaina per combattere una nevralgia intercostale molto dolorosa. Il medico volle provare su di sè stesso gli effetti del medicamento e si fece una iniezione, dopo di averla praticata al suo infermo. In entrambi avvennero fenomeni molto accentuati: il medico ebbe una sincope, mentre l'infermo provava sensazioni molto strane; mi sembrava, diceva egli, di esser più leggero e di esser elevato nell'aria come un pallone.

In tutti questi casi le iniezioni sono state praticate con una soluzione al 2 per 100, e la dose non ha mai oltrepassato 1 a 2 centimetri cubici. Aggiungerò anche, che questi ammalati erano

sempre assisi al principio; questa circostanza favorisce in modo singolare la produzione di questi fenomeni, i quali non si sono riprodotti, dopo che ho avuto la precauzione di fare sempre coricare l'infermo allorchè debbo praticare iniezioni di cocaina.

A quali cause debbonsi attribuire simili effetti? Probabilmente all'anemia cerebrale prodotta dall'azione della cocaina sopra il sistema vaso-motore. Infatti, oltre la parte considerevole che esercita il decubito nella manifestazione o nell'assenza degli effetti generali della cocaina, bisogna notare, che questi sintomi generali sopravvengono tanto più facilmente quanto più anemico è l'individuo, e che essi mancano al contrario quando l'ammalato è forte e vigoroso. È così che il D.r Compain non ha visto giammai avvenire accidenti di simil genere in seguito alle numerose iniezioni di cocaina, da lui praticate sulla propria persona.

D'altronde, sperimentando la cocaina sugli animali e particolarmente nelle scimmie, come han fatto il prof. Grasset ed il D.r Enrico Nègre, si producono fenomeni convulsivi caratterizzati da convulsioni cloniche, allorchè si giunge alla dose di 6 centimetri cubici d'una soluzione di cocaina al 2 per 100.

La cocaina inoltre possiede un'azione evidente sulla temperatura, che eleverebbe; sicchè sarebbe un agente ipertermico. Quest'azione però è molto variabile, secondo le specie d'animali; perchè la cocaina, mentre nel cane eleva la temperatura, nella scimia invece l'abbassa.

Finalmente il mio allievo D.r Rigolet, ha constatato *de visu* le modificazioni apportate dall'azione della cocaina al sistema capillare. Alcune goccie di una soluzione al centesimo d'idroclorato di cocaina determina nella ranocchia dapprincipio un ingrandimento e poscia una notevole costrizione del lume dei vasi; e per lui la cocaina ha un'azione vaso-costrittrice manifesta. Tutte queste esperienze ci danno la spiegazione fisiologica dei sintomi generali, che può determinare nell'uomo l'alcaloide della coca.

D'altronde, fin quì gli accidenti generali non hanno giammai presentato carattere di gravezza, e per determinare fenomeni tossici, bisogna impiegare dosi considerevoli di cocaina: così Rigolet ne ha potuto iniettare, senza alcun inconveniente, nelle vene d'un cane del peso di 18 chilogrammi 43 centigrammi. Inoltre Bignon (di Lima) ha verificato che gl'Indiani possono, mangiando della coca, assorbire fino a 40 centigrammi di alcaloide, senza provare fenomeni tossici.

Ordinariamente, per ottenere gli effetti anestetici, si adopera una soluzione al 2 per 100 di cloridrato di cocaina. Secondo le ricerche fatte, l'aumento dell'anestesia non è proporzionale all'aumento delle dosi, in modo che possiamo non oltrepassare la dose del 2 per 100.

Preparazioni di cocaina.

In alcuni casi si può impiegare la pomata di cocaina, ed in tal caso non è necessario trasformare questa in cloridrato. Bignon ci ha mostrato infatti, che l'alcaloide della coca era solubile nelle basi unguentacee, come la vaselina; quivi la dose da impiegarsi è la medesima di quella adoperata per le soluzioni; infine si può non ricorrere alla cocaina ed utilizzare invece le preparazioni della pianta stessa. Delpech principalmente, ha fatto un estratto di coca, secondo il metodo della Farmacopea americana, cioè rimuovendone l'alcool e che può rendere qualche servigio nelle affezioni del faringe.

Prima d'incominciare ad esporvi le applicazioni della coca e delle sue indicazioni terapeutiche, debbo dirvi qualche parola sul suo prezzo di vendita.

Allorchè fu conosciuta la scoperta di Koller, la cocaina acquistò rapidamente un prezzo molto elevato, e ciò fu un primo ostacolo alle sue applicazioni. Si videro infatti taluni medici, i quali ignorando questa circostanza, prescrivevan gargarismi, lavande, pomate il cui prezzo superava le 100 lire. Oggi tal costo così esagerato è molto diminuito, e si può trovare nel mercato di Parigi, una cocaina impura è vero ma abbastanza sufficiente per le applicazioni anestetiche, salvo quelle dell'occhio, della quale il prezzo varia da 4 a 6 lire il grammo. Passo adesso allo studio tanto interessante delle applicazioni di cocaina.

Dessa, come abbiam visto, è un rimedio anestetico locale delle mucose e della pelle; e voglio passarvi a rassegna le numerose applicazioni che possono farsi dalle sue proprietà anestetiche. Cominciamo dapprima dall'azione che esercita sulla cute.

Applicazioni terapeutiche.

Bisogna, perchè l'azione anestetica si produca, o che la cute sia privata dell'epidermide, o che s'introduca la cocaina nel tessuto sottocutaneo; giammai ho ottenuto alcun effetto anestetico, anche minimo, o coll'azione prolungata delle soluzioni di cocaina sulla pelle sana, o colle frizioni, comunque intense, della pomata.

Allorquando la pelle è scoverta dal suo epidermide, la cocaina ha un'azione anestetica molto netta, e voi potete trarre vantaggio nel trattamento delle scottature per esempio, dove le

Azione sulla pelle.

soluzioni di cocaina o meglio ancora le pomate fanno scomparire i dolori intensi che accompagnano le scottature di primo e secondo grado. Otterrete anche i medesimi effetti anestetici nell' affezione tanto dolorosa delle ragadi del capezzolo, ed Audhoui a questo riguardo ci ha fornito importanti risultati. Infine in talune malattie della pelle, accompagnate da prurito, si potrebbe far uso di questo medicamento.

Iniezioni sottocutanee.

Le soluzioni di cloridrato di cocaina al 2 per 100, amministrate sotto la cute, permettono di praticare senza dolore un gran numero di piccole operazioni. E così che io oggi pratico la pleurotomia, risparmiando all'ammalato i dolori del primo tempo dell' operazione; per ottenere questo risultato, inietto, siccome vi ho già detto in una recente conferenza, ai due estremi della linea che deve percorrere il bistori, una intera siringa della soluzione di cloridrato di cocaina al 2 per 100.

È così che si può senza dolore aprire tutti gli ascessi poco profondi; operare le affezioni lupose, praticare senza dolore la tracheotomia, ed evitare in breve, il dolore in tutte le operazioni, dove l' incisione della pelle rappresenta l' elemento più penoso; voi troverete nella tesi di Compain mio allievo, un gran numero di questi fatti, come pure in un eccellente lavoro fatto dal D.r Courtade mio assistente interno, ed in una rivista recentemente pubblicata dal D.r Campardon (1).

In tutti questi casi l'anestesia locale, ottenuta colla cocaina, è molto superiore a quella prodotta dal freddo. S' intende che dovrete operare in questi casi, l'ammalato nel letto per evitare le vertigini che possono accadere, e che dovete attendere dieci minuti o meno dopo l' iniezione sottocutanea per procedere all' incisione della pelle.

Coll'aiuto di questo mezzo, ho fatto praticare dai miei assistenti interni l' operazione della fimosi; però qui è sopravvenuto un inconveniente, che noi non abbiamo previsto, cioè la difficoltà di addossare i punti sezionati con sutura nodosa a causa dell'edema artificiale prodotto dall' iniezione della soluzione di cloridrato di cocaina nel tessuto cellulare del prepuzio.

Azione della cocaina sulle mucose.

Passo subito alle applicazioni della cocaina nelle malattie delle mucose. Trascurerò qui quello che ha rapporto colla mucosa oculare, essendo ciò compito dell'oculista, ed esaminerò molto

---

(1) Courtade, De la cocaine (Bull. de thér., 1885, t. CVIII, pagina 488). — Campardon, Etude générale sur l'emploi thérapeutique de la cocaine, les Nouveaux Remèder, 1885, n° 14 et 15, p. 314 et 338.

rapidamente i vantaggi che potete ricavare dalla cocaina nelle affezioni delle mucose; cominciamo da quella del tubo digestivo.

Mucosa del tubo digestivo

La mucosa boccale e faringea sono molto prestamente rese anestetiche dall'azione della cocaina; tale applicazione è, come vi ho già detto, uno dei primi usi cui fu adibita la coca; così in tutti i dolori molto vivi, determinati dalle ulcerazioni del faringe, dell'epiglottide, o del laringe, si può impiegare la cocaina, e voi avete potuto molte volte vedere in Clinica tubercolotici che non potevano alimentarsi, mangiare in seguito all'applicazione locale o della soluzione di cloridrato di cocaina, o dell'estratto fluido di coca preparato secondo la formula di Delpech.

S'intende che bisogna praticare tali pennellazioni alcuni minuti prima del pasto, e siccome l'azione anestetica si prolunga per tre quarti d'ora circa, si comprende come tal tempo sia oltremodo sufficiente per permettere agl'infermi di prendere gli alimenti.

È mediante le applicazioni locali di cocaina, che è permesso anche praticare operazioni da parte del faringe e rendere molto facile, grazie all'anestesia prodotta, l'esame laringoscopico.

Si può quindi col medesimo mezzo, praticare senza dolore la tonsillotomia ; io avevo in questi casi proposto di fare le iniezioni nella tonsilla, ma Lermoyez ha mostrato che bastava praticare sulle due tonsille quattro o cinque pennellazioni in cinque minuti con un pennello imbevuto d'una soluzione di cloridrato di cocaina al trentesimo (1). Parimente mediante siffatte pennellazioni possono rendersi indolenti le contrazioni, che succedono nell'istmo della gola nel primo tempo del lavaggio dello stomaco o dell'alimentazione forzata; ed io ho cura di ricorrere a questa pratica tutte le volte che gli ammalati presentano difficoltà troppo grandi nel permettere l'introduzione del tubo di Faucher.

Però l'azione anestetica locale e superficiale della cocaina non può essere di alcun vantaggio e per calmare i dolori dei denti e per renderne indolente la estirpazione. Uno dei nostri colleghi di Bergerac, il D.r Dunoyer, s'è opposto a quest'opinione; io credo doverla mantenere in una maniera completa ed assoluta e le informazioni, che mi sono state fornite da Gallippe e da Magitot mi permettono affermarvi, che nessuna utilità si può trarre dalla cocaina nelle affezioni dentarie.

---

(1) M. Lermoyez, De l'anesthésie par la cocaïne sur l'amygdalotomie (Bull. de thér., 1885, t. CVIII, p. 108).

In talune malattie dell' esofago, come i restringimenti spasmodici, si può trarre profitto dell'azione anestetica della cocaina, sia facendovela arrivare coll'aiuto d'una sonda, sia facendo inghiottire all'ammalato una soluzione del medicamento.

Riguardo allo stomaco, essa è anche chiamata a rendere qualche servigio, soprattutto nelle affezioni spasmodiche di quest'organo, come i vomiti incoercibili. Si possono anche guarire, siccome mostra Beugnier-Corbeau, taluni pervertimenti dello stomaco e principalmente combattere la bulimia. È anche certo che, se la cocaina fosse d'un prezzo più mite, si potrebbe combattere con vantaggio i dolori molto vivi, che s' incontrano in alcuni casi d' ulcerazione dello stomaco, facendo pervenire mediante il sifone gastrico le soluzioni direttamente sulla mucosa dello stomaco.

Mucosa anale.

I grandi beneficii che abbiamo ricavati dalle proprietà anestesizzanti della cocaina nelle affezioni dolorose della parte superiore del tubo digestivo, ci sono ancora forniti per la cura di talune affezioni anali. Obissier è uno dei primi, che ha fatto quest' applicazione ed in un caso di fistola anale, potè praticare la dilatazione dell'ano iniettando in due punti opposti dello sfintere due iniezioni interstiziali contenenti 4 centigrammi di cocaina (1).

Voi mi avete visto in tale circostanza ricorrere con eguale successo, al medesimo mezzo, ed ho potuto, in uno dei nostri infermi affetto da fistola anale, praticare senza dolore la dilatazione grazie alle iniezioni sottocutanee di cocaina. In questi casi bisogna praticare le iniezioni intorno agli sfinteri, e nell'ammalato cui questa pratica si è fatta dinnanzi a voi, abbiamo praticato attorno all'ano quattro iniezioni d'una siringa intera con una soluzione al cinquantesimo. Le lozioni non sono sufficienti; ciò spiega gl' insuccessi ottenuti dal D.r Clemente Ferreira (2).

Potrete anche ricorrere alla cocaina nei casi d'emorroidi dolorosi ed adoperare in tal caso i suppositorii contenenti 1 a 2 centigrammi di alcaloide. Ecco ciò che riguarda la mucosa del tubo digestivo; passiamo adesso a quella degli organi genitourinarii.

---

(1) Obissier, Note sur l'emploi de la cocaïne dans la fissure à l'anus (Bull. de thér., 1885, t. CVIII, p. 10).

(2) Clemente Ferreira, Un cas de fissure à l'anus traitè sans succès par le chlorhydrate de cocaïne (Bull. de thér., 1885, t. CIX, p. 216).

Mucosa vaginale.

In quest'ospedale noi abbiamo fatto una delle prime applicazioni della cocaina al trattamento del vaginismo. Si trattava d'una donna situata nel servizio del nostro collega Théophilo Anger e che una dilatazione fatta nel sonno, provocato coll'anestesia, non aveva potuto alleviarla. Bastarono alcune pennellazioni, fatte da Lejars, con una soluzione di cocaina per rendere facile l'osservazione e far scomparire ogni manifestazione dolorosa; ed il marito di quest'ammalata qualche tempo dopo, ci diceva con un linguaggio molto esagerato che sua moglie, grazie alla soluzione, poteva subire l'accoppiamento coll'uomo senza dolori (1). Quasi nello stesso tempo Cazin faceva conoscere alla Società di chirurgia un caso analogo, e poscia i casi si sono talmente moltiplicati, che può oggi dirsi che, se non si guarisce il vaginismo, se ne sopprimono i più grandi inconvenienti, rendendo possibili le funzioni sessuali coll'aiuto o dell'unzione con pomate di cocaina, o delle lozioni con le soluzioni di quest'alcaloide.

Mucosa uretrale.

La ginecologia si è vieppiù avvantaggiata della cocaina, e Doleris ha sostenuto che colle iniezioni sottocutanee o colle pennellazioni sul collo si poteva fare scomparire una parte dei dolori del parto, sia quelli che risultano dalla rottura del collo, sia quelli provocati dal passaggio della testa del feto attraverso l'orificio vulvare. La mucosa uretrale è anche modificata felicemente dai sali di cocaina. Da canto mio ne ho ottenuto grandi beneficii per praticare le cauterizzazioni delle vegetazioni tanto dolorose, che si producono nella donna attorno il meato urinario. Guyon l'ha impiegata nell'uomo con successo per fare scomparire gli spasmi ed i dolori che accompagnano il cateterismo.

Mucosa respiratoria.

Infine anche la mucosa respiratoria e nasale ha tratto profitto dell'azione anestetica locale della cocaina, e per l'estrazione dei polipi di entrambe le mucose, e per le pratiche da farsi sul laringe. Però bisogna qui ricordarsi della sua azione paralizzante, e in un caso segnalato da Ayssaguier si vede quest'azione paralizzante determinare fenomeni asfittici molto gravi in una malata.

Finalmente per completare quest'argomento, dirò che gli otogisti da canto loro, hanno utilizzato la cocaina per le malattie dell'orecchio.

---

(1) Dujardin-Beaumetz, Sur un cas de vaginisme traité avec succés par le chlorkydrate de cocaïne (Bull. de thér., 1884, t. CVII, p. 489).

Riassumendo, tutte le volte che si tratterà di ottenere un'anestesia superficiale, passeggiera e di poca estensione della pelle e delle mucose, potrete adoperare la cocaina. Esiston forse altre sostanze capaci di determinare l'anestesia locale dei tessuti? Solo l'avvenire può risolvere tale quistione: per parte mia ho sperimentato la caffeina, e se diminuisce la sensibilità della congiuntiva, ciò fa in modo molto incompleto. Si è sostenuto che il menthol poteva avere il medesimo effetto, ma i tentativi da me fatti a questo riguardo, non mi hanno dato alcun risultato soddisfacente. La cocaina resta dunque, sino a nuove ricerche, il solo anestetico locale delle mucose, e tal fatto deve d'ora innanzi annoverarsi fra le più preziose scoperte terapeutiche di quest'epoca.

TAVOLA DELLE MATERIE